

51

Int. Cl. 2:

C 07 F 08

19 BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Behördenbesitz

# Offenlegungsschrift 27 33 658

11

20

22

43

Aktenzeichen: P 27 33 658.9

Anmeldetag: 26. 7. 77

Offenlegungstag: 9. 2. 78

30

Unionspriorität:

32 33 31

27. 7. 76 Großbritannien 31339-76

11. 10. 76 Großbritannien 42222-76

20. 6. 77 Großbritannien 25700-77

54

Bezeichnung: Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate, Verfahren zur Herstellung derselben und diese enthaltende pharmazeutische Mittel

71

Anmelder: Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka (Japan)

74

Vertreter: Tiedtke, H., Dipl.-Ing.; Bühling, G., Dipl.-Chem.; Kinne, R., Dipl.-Ing.; Grupe, P., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 8000 München

72

Erfinder: Kuroda, Yoshio, Osaka; Okuhara, Masakuni, Ikeda; Iguchi, Eiko, Osaka; Aoki, Hatsuo, Ikeda; Imanaka, Hiroshi, Osaka; Kamiya, Takashi, Suita; Hashimoto, Masashi, Toyonaka; Hemmi, Keiji, Kyoto; Takeno, Hidekazu, Nara (Japan)

DE 27 33 658 A 1

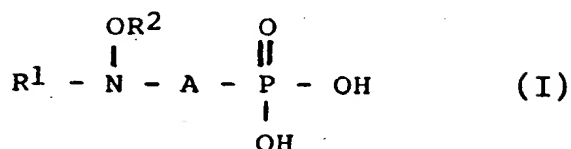
DE 27 33 658 A 1

- / -

2733658

## Patentansprüche

1. Phosphonsäurederivate der Formel:



in der  $\text{R}^1$  für Wasserstoff oder Acyl,  $\text{R}^2$  für Wasserstoff, Niederalkyl, Ar-niederalkyl oder Acyl steht und A eine niedere Alkylen-, niedere Alkenylen- oder niedere Hydroxyalkylengruppe ist

und deren Ester (der Phosphonogruppe) und pharmazeutisch akzeptablen Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, bei denen in Formel (I)  $\text{R}^1 = \text{Acyl}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$  und A = Niederalkylen, Niederalkenylen oder Nieder-hydroxyalkylen sind und deren pharmazeutisch akzeptable Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch anorganische Salze der Verbindungen und vorzugsweise durch Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium- und Ammoniumsalze gebildet werden.

4. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie durch organische Salze und vorzugsweise durch Salze aus der Gruppe Äthanolaminsalz, Äthylendiaminsalz, N,N-Dibenzyläthylendiaminsalz und Argininsalz gebildet werden.

5. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß A ein niederer Alkylenrest ist.

709886/0720

ORIGINAL INSPECTED

2733658

- 8 -  
2

6. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  ein niederer Alkanoylrest und A ein niederer Alkylenrest ist, wobei  $R^1$  und A vorzugsweise durch Formyl bzw. Acetyl und Trimethylen gebildet werden.

5

7. 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure als Verbindung nach Anspruch 6.

10

8. Verbindungen nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz der Verbindungen durch Natrium-, Kalium-, Calcium-, Magnesium-, Ammonium-, Äthanolamin-, Äthylendiamin-, N,N'-Dibenzyläthylendiamin- oder Argininsalz gebildet wird.

15

9. 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure und deren Salze, insbesondere Natriumsalz, als Verbindungen nach Anspruch 6.

20

10. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß A durch einen niederen Alkenylenrest und  $R^1$  vorzugsweise durch einen niederen Alkanoylrest gebildet wird und A und  $R^1$  insbesondere Propenylen und Formyl oder Acetyl bedeuten und deren Salze, insbesondere Natrium- oder Kaliumsalze.

25

11. 3-(N-Formyl- und 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure und deren Salze, insbesondere die Natrium- oder Kaliumsalze der Formylverbindung und das Kaliumsalz der Acetylverbindung als Verbindungen nach Anspruch 10.

30

12. Verbindungen nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß A ein niederer Hydroxyalkylenrest und  $R^1$  vorzugsweise ein niederer Alkanoylrest ist und A und  $R^1$  insbesondere Hydroxytrimethylen und Formyl oder Acetyl bedeuten

35

709886/0720

- 4 -  
3

2733658

und deren Salze insbesondere Natrium- oder Ammoniumsalze.

5 13. 3-(N-Formyl- und 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure und deren Salze, insbesondere das Natrium- und Ammoniumsalz der Formylverbindung sowie das Natriumsalz der Acetylverbindung.

10 14. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1 = H$  ist.

15 15. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl  $R^1$  als auch  $R^2$  Wasserstoff bedeuten.

16. Verbindungen nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß A ein niederer Alkylenrest ist.

20 17. (N-Hydroxylamino)-niederalkylphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure und insbesondere 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure (und deren Salze) als Verbindungen nach Anspruch 16.

18. Verbindungen nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß A ein niederer Alkenylenrest ist.

25 19. (N-Hydroxylamino)-niederalkenylphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-propenylphosphonsäure und insbesondere 3-(N-Hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure (und deren Salze) als Verbindungen nach Anspruch 18.

30 20. Verbindungen nach Anspruch 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, daß A ein niederer Hydroxyalkylenrest ist.

35 21. (N-Hydroxylamino)-hydroxyniederalkylphosphonsäure, vorzugsweise (N-Hydroxylamino)-hydroxypropylphosphonsäure und insbesondere 2-Hydroxy-3-(N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure (und deren Salze) als Verbindungen nach Anspruch 20.

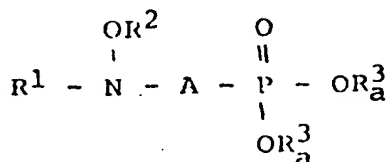
709886/0720



2733658

- 8 -  
4

22. Verbindungen nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Veresterung an der Phosphonogruppe und insbesondere durch die Formel:



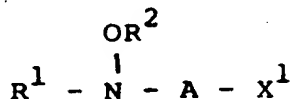
wobei  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und A die in Anspruch 1 und vorzugsweise die in Anspruch 20 genannte Bedeutung haben und  $\text{R}_a^3$  ein Esterrest ist.

23. Verbindungen nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}_a^3$  ein Niederalkyl-, Ar-niederalkyl- bzw. -aryl- oder Arylrest oder ein Rest einer Silylverbindung ist, die jeweils Substituenten aufweisen können.

24. Verbindungen nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß  $\text{R}^1$  ein niederer Alkanoylrest und A ein niederer Alkylenrest, ein niederer Alkenylenrest oder ein niederer Hydroxyalkylenrest ist und  $\text{R}^1$  und A vorzugsweise durch Formyl oder Acetyl und Trimethylen, Propenylen oder Hydroxytrimethylen gebildet werden.

25. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel:



709886/0720

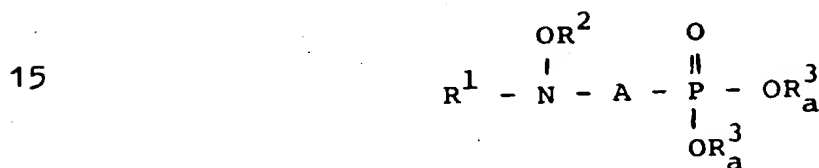
2733658

- 5 -

in der  $R^1$ ,  $R^2$  und A die angegebene Bedeutung haben und  $X^1$  ein Säurerest ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel:

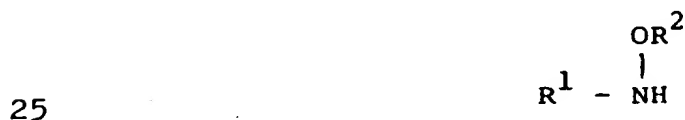


10 umgesetzt, wobei  $R^3$  Wasserstoff oder den Rest eines Esters und  $R_a^3$  einen Esterrest bedeuten, unter Erzielung einer Verbindung der Formel



20 wobei  $R^1$ ,  $R^2$ , A und  $R_a^3$  die bereits genannte Bedeutung haben; oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R^1$  und  $R^2$  die bereits angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel:



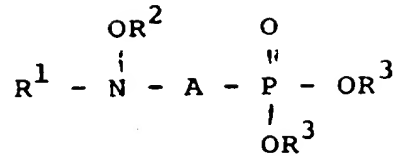
35 umgesetzt, wobei  $R^3$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben und  $X^2$  ein Säurerest ist, unter Erzielung einer

709886/0720

- 7 -  
6

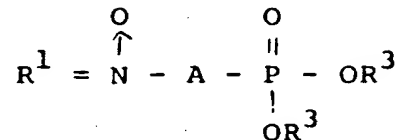
2733658

Verbindung der Formel:

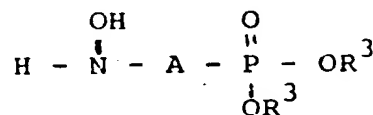


wobei  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel:

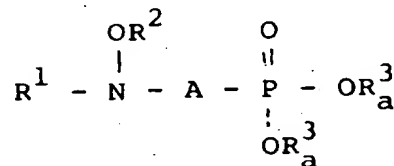


hydrolysiert, wobei  $\text{R}^3$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben, unter Erzielung einer Verbindung:



in der  $\text{R}^3$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel:

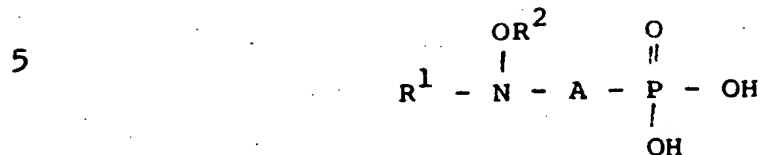


709886/0720

2733658

- 8 -  
7

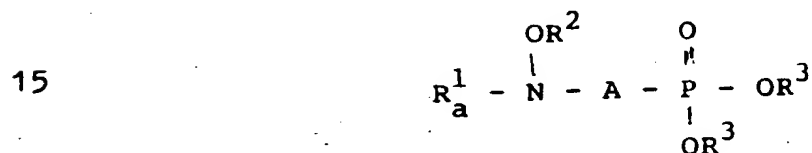
hydrolysiert, wobei  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R_a^3$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben, unter Erzielung einer Verbindung der Formel:



wobei  $R^1$ ,  $R^2$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

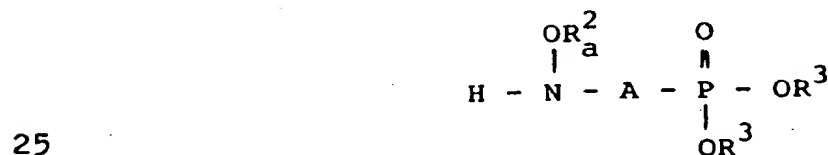
10

e) eine Verbindung der allgemeinen Formel:



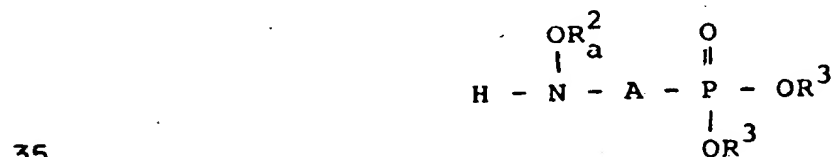
hydrolysiert, wobei  $R^2$ ,  $R^3$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben und  $R_a^1$  ein Acylrest ist, unter Erzielung einer Verbindung der Formel:

20



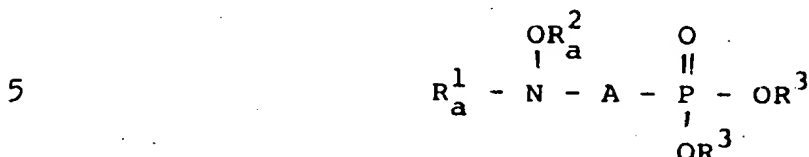
wobei  $R^3$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben und  $R_a^2$  Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet; oder

30 f) eine Verbindung der allgemeinen Formel:



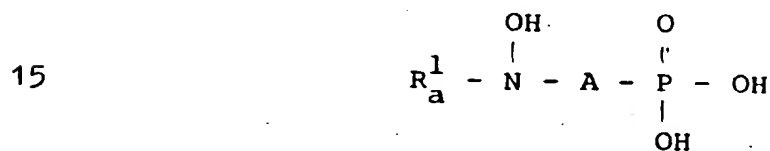
709886/0720

mit einem Acylierungsmittel zu einer Verbindung der Formel:

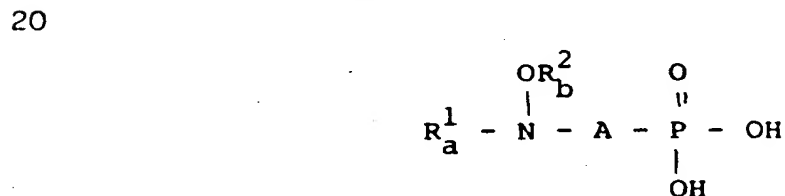


10 umgesetzt, wobei  $\text{R}_a^1$ ,  $\text{R}_a^2$ ,  $\text{R}^3$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

g) eine Verbindung der allgemeinen Formel:

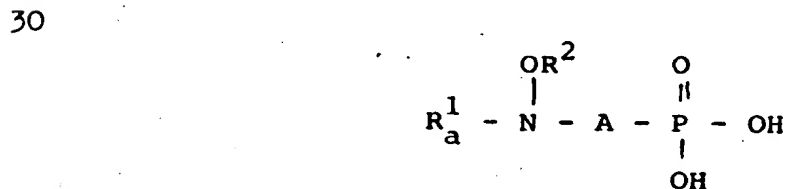


mit einem Acylierungsmittel umgesetzt unter Erzielung einer Verbindung der Formel:



25 in der  $\text{R}_a^1$ ,  $\text{R}_b^2$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

h) eine Verbindung der allgemeinen Formel:



35 oder ein Salz oder reaktives Derivat an der Phosphonogruppe derselben mit einem Veresterungsmittel umgesetzt

709886/0720

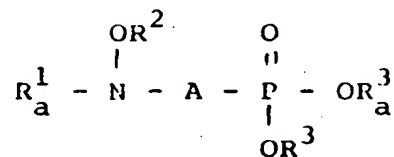
ORIGINAL INSPECTED

2733658

- 10 -  
9

unter Erzielung einer Verbindung der allgemeinen Formel:

5

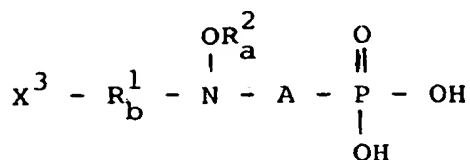


wobei  $\text{R}_a^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}_a^3$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

10

i) eine Verbindung der allgemeinen Formel:

15



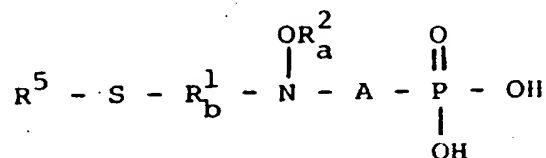
in der  $\text{R}_a^2$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben,  $\text{R}_b^1$  ein 1-Oxo-alkylenrest ist und  $\text{X}^3$  einen Säurerest darstellt, mit einer Verbindung der Formel:

20



umsetzt, wobei  $\text{R}^5$  ein niederer Alkylrest ist, unter Erzielung einer Verbindung der Formel:

25



30

in der  $\text{R}_b^1$ ,  $\text{R}_a^2$ ,  $\text{R}^5$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben; oder

35

j) daß man einen 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)propylphosphonsäure erzeugenden, zum Genus der Streptomyces, insbesondere Streptomyces rubellomurinus oder

709886/0720

- 11 -  
10

2733658

Streptomyces rubellomurinus Unterform indigoferus gehörenden Stamm in einem wässrigen Nährmedium unter aeroben Bedingungen kultiviert, bis dem Medium eine wesentliche antibiotische Aktivität erteilt ist, unter Erzielung des Antibiotikums, 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure; oder

k) daß man einen 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure bzw. 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure erzeugenden, zum Genus der Streptomyces, insbesondere Streptomyces lavendulae gehörenden Stamm in einem wässrigen Nährmedium unter aeroben Bedingungen kultiviert, bis dem Medium eine wesentliche antibiotische Aktivität verliehen ist, unter Erzielung des Antibiotikums, 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure bzw. 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure; oder

l) daß man einen 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure erzeugenden, zum Genus der Streptomyces, insbesondere Streptomyces rubellomurinus Unterform indigoferus gehörenden Stamm in einem wässrigen Nährmedium unter aeroben Bedingungen kultiviert, bis dem Medium eine wesentliche antibiotische Aktivität erteilt ist, unter Erzielung des Antibiotikums, 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure.

26. Pharmazeutische Mittel, gekennzeichnet durch einen wirksamen Gehalt an zumindest einer Verbindung nach Anspruch 1 oder insbesondere nach Anspruch 2 zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger.

27. Pharmazeutische Mittel nach Anspruch 26, gekenn-

709886/0720

- 12 -  
11

2733658

zeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der Formel (I), bei der  $R^1$  ein niederer Alkanoylrest ist und A einen niederen Alkylenrest, niederen Alkenylenrest oder niederen Hydroxyalkylenrest darstellt.

5

28. Pharmazeutische Mittel nach Anspruch 27, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der Formel (I), bei denen  $R^1$  ein Formyl- oder Acetylrest ist und A einen Trimethylen-, Propenyl- oder Hydroxytrimethylenrest bedeutet.

10

29. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 zur Bekämpfung bakterieller Prozesse.

709886/0720



**TIEDTKE - BÜHLING • KINNE - GRUPE**

**12**

**2733658**

**Antenwälte:**  
Dipl.-Ing. Tiedtke  
Dipl.-Chem. Bühlung  
Dipl.-Ing. Kinne  
Dipl.-Ing. Grupe

**Bavariaring 4, Postfach 20 24 03  
8000 München 2**

**Tel.: (0 89) 53 96 53 - 58**

**Telex: 5 24 845 tipat**

**cable. Germaniapatent München**

**26. Juli 1977**

**B 8335/case 1720**

**Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.  
Osaka-shi, Japan**

**Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate,  
Verfahren zur Herstellung derselben und diese  
enthaltende pharmazeutische Mittel**

**V**

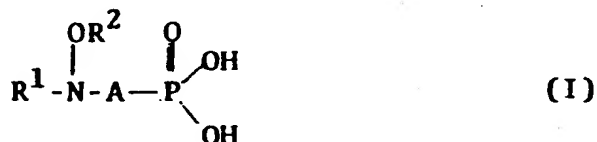
**709886/0720**

Gegenstand der Erfindung sind neue Hydroxylamino-  
hydrocarbylphosphonsäurederivate sowie Ester und Salze der-  
selben, die insbesondere antimikrobielle Wirksamkeiten  
gegenüber unterschiedlichen pathogenen Mikroorganismen  
5 aufweisen sowie Verfahren zur Herstellung derselben und  
diese enthaltende pharmazeutische Mittel.

Die neuen Verbindungen sind für die therapeutische  
Behandlung von Infektionskrankheiten bei Mensch und Tier  
10 geeignet.

Gemäß der Erfindung werden Verbindungen vorgesehen,  
die als Antibiotika brauchbar sind, sowie Verbindungen, die  
zur Bereitung antimikrobieller Stoffe dienen. Die Erzeu-  
15 gung dieser Verbindungen umfaßt sowohl synthetische  
als auch Fermentationsprozesse durch Züchtung von Stäm-  
men vom Genus der Streptomyces in einem geeigneten Nähr-  
medium. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Mittel  
können ein oder mehrere Wirkstoffe aus der Gruppe der  
20 Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivate und deren  
Ester und Salzen enthalten.

Die erfindungsgemäßen Hydroxylaminohydrocarbyl-  
phosphonsäurederivate entsprechen der allgemeinen Formel:



30 in der  $\text{R}^1$  Wasserstoff oder Acyl bedeutet;

$\text{R}^2$  für Wasserstoff, Niederalkyl, Ar-niederalkyl oder  
Acyl steht und

35 A ein niederer Alkylenrest, niederer Alkenylenrest oder  
niederer Hydroxyalkylenrest ist.

709886/0720

Besonderheiten der obigen Definitionen und geeignete Beispiele dafür werden nachfolgend angegeben:

5 Als "Nieder-" wird in der vorliegenden Beschreibung und den Beispielen ein Rest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen verstanden, wenn nichts anderes angegeben ist.

(1) Re: durch  $R^1$  bzw.  $R^2$  wiedergegebene Acylreste

10 Allgemein wird unter "Acyl" eine Acylgruppe verstanden, die von einer Säure stammt, wie von einer organischen Carbonsäure, Kohlensäure, Carbaminsäure oder der den  
15 einzelnen vorstehenden Säuren entsprechenden Thiosäure oder Imidsäure oder von einer organischen Sulfonsäure, wobei diese Säuren jeweils aliphatische, aromatische  
und/oder heterocyclische Gruppen im Molekül umfassen sowie Carbamoyl oder Carbamimidoyl.

20 Geeignete Beispiele für diese Acylgruppen werden nachfolgend angegeben.

Als aliphatische Acylgruppen werden von einer aliphatischen Säure stammende Acylreste bezeichnet, zu denen die folgenden gehören:

25

Niederalkanoyl (z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl, Valeryl, Isovaleryl, Pivaloyl etc.);

30

Niederalkenoyl mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen (z.B. Acryloyl, Methacryloyl, Crotonoyl etc.);

Niederalkylthioniederalkanoyl (z.B. Methylthioacetyl, Äthylthioacetyl etc.);

Niederalkansulfonyl (z.B. Mesyl, Äthansulfonyl, Propansulfonyl etc.);

5       Niederalkoxycarbonyl mit 2-6 Kohlenstoffatomen  
(z.B. Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl etc.);

10       Niederalkylcarbamoyl mit 2-6 Kohlenstoffatomen  
(z.B. Methylcarbamoyl etc.);

(N-Niederalkyl)-thiocarbamoyl mit 2-6 Kohlenstoffatomen [z.B. (N-Methyl)-thiocarbamoyl etc.] ;

15       Niederalkylcarbamidoyl (z.B. Methylcarbamidoyl etc.);

Oxalo;

20       Niederalkoxalyl mit 2-6 Kohlenstoffatomen (z.B. Methoxalyl, Äthoxalyl, Propoxalyl etc.).

Bei den obigen Beispielen für aliphatische Acylgruppen kann der aliphatische Kohlenwasserstoffteil, insbesondere die Alkylgruppe bzw. der Alkanrest, ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen, wie  
25       Amino , Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Hydroxy, Hydroxyimino, Carboxy, Alkoxy (z.B. Methoxy, Äthoxy, Propoxy etc.), Alkoxycarbonyl, Acylamino (z.B. Benzyl-oxycarbonylamino etc.), Acyloxy (z.B. Acetoxy, Benzoyloxy  
30       etc.) und dergleichen; als bevorzugte aliphatische Acylreste mit solchen Substituenten sind z.B. mit Amino, Carboxy, Amino und Carboxy, Halogen, Acylamino oder dergleichen substituiertes Alkanoyl zu nennen.

35       Als aromatische Acylreste werden solche Acylreste bezeichnet, die von einer Säure mit substituierter oder nicht-substituierter Arylgruppe stammen, wobei die Aryl-

709886/0720

gruppe Phenyl, Toly, Xylyl, Naphthyl und dergleichen umfassen kann; geeignete Beispiele werden nachfolgend angegeben:

- 5        Aroyl (z.B. Benzoyl, Toluoyl, Xyloyl, Naphthoyl, Phthaloyl etc.);
- Ar-niederalkanoyl (z.B. Phenylacetyl etc.);
- Ar-niederalkenoyl (z.B. Cinnamoyl etc.);
- 10        Aryloxy-niederalkanoyl (z.B. Phenoxyacetyl etc.);
- Arylthio-niederalkanoyl (z.B. Phenylthioacetyl etc.);
- Arylamino-niederalkanoyl (z.B. N-phenylglycyl, etc.);
- Arensulfonyl (z.B. Benzolsulfonyl, Tosyl bzw. Toluolsulfonyl, Naphthalinsulfonyl etc.);
- 15        Aryloxycarbonyl (z.B. Phenoxy-carbonyl, Naphthyl-oxycarbonyl etc.);
- Ar-niederalkoxycarbonyl (z.B. Benzyloxycarbonyl etc.);
- 20        Arylcarbamoyl (z.B. Phenylcarbamoyl, Naphthylcarbamoyl etc.);
- 25        Arylglyoxyloyl (z.B. Phenylglyoxyloyl etc.).

Bei den vorstehenden Beispielen für aromatische Acylreste kann der aromatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Arylrest) und/oder der aliphatische Kohlenwasserstoffteil (insbesondere der Alkanrest) ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen wie solche, die als geeignete Substituenten für die Alkylgruppe und Alkangruppe bereits angegeben wurden. Insbesondere und als Beispiel für bevorzugte aromatische Acylreste mit solchen Substituenten sind mit Halogen und Hydroxy oder mit Halogen und Acyloxy substituiertes Aroyl oder dergleichen und mit Hydroxy, Hydroxyimino,

30

35

709886/0720

Dihalogenalkanoyloxyimino oder dergleichen substituier-  
tes Ar-niederalkanoyl angegeben werden sowie

- 5 Arylthiocarbamoyl (z.B. Phenylthiocarbamoyl etc.);  
Arylcarbamimidoyl (z.B. Phenylcarbamimidoyl etc.);

und dergleichen.

- 10 Als heterocyclischer Acylrest wird ein Acylrest  
verstanden der von einer Säure mit heterocyclischer Grup-  
pe stammt; dazu gehören:

- 15 Heterocyclisches Carbonyl, bei dem der heterocycli-  
sche Rest ein 5- bis 6-gliedriger Heterocyclus mit zumin-  
dest einem Heteroatom aus der Gruppe Stickstoff, Sauer-  
stoff und Schwefel ist (z.B. Thenoyl, Furoyl, Pyrrolcar-  
bonyl, Nicotinoyl etc.);

- 20 Heterocyclus-niederalkanoyl, bei dem der heterocycli-  
sche Rest 5- bis 6-gliedrig ist und zumindest ein Heteroatom  
aus der Gruppe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel auf-  
weist (z.B. Thienylacetyl, Furylacetyl, Imidazolylpro-  
pionyl, Tetrazolylacetyl, 2-(2-Amino-4-thiazolyl)-2-meth-  
oxyiminoacetyl etc.) und dergleichen.

- 25 Bei den obigen Beispielen für heterocyclische Acyl-  
reste kann der Heterocyclus und/oder der aliphatische  
Kohlenwasserstoffteil ggf. ein oder mehrere geeignete  
Substituenten aufweisen, wie die gleichen, die als geeig-  
30 net für Alkyl- und Alkangruppen angegeben wurden.

(2) Re: durch  $R^2$  wiedergegebenes Niederalkyl

- 35 Zu "Niederalkyl" kann ein gerad- oder verzweigt-  
kettiger Alkylrest mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen gehören,

709886/0720

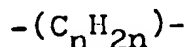
wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen.

(3) Re: durch  $R^2$  wiedergegebenes Ar-(niederalkyl)

Zu "Ar-niederalkyl" gehören Mono-, Di- oder Triphenyl-niederalkyl wie Benzyl, Phenethyl, Benzhydryl, Trityl und dergleichen, wobei der aromatische Teil ggf. ein oder mehrere geeignete Substituenten aufweisen kann wie Alkoxy (z.B. Methoxy, Äthoxy etc.) Halogen (z.B. Fluor, Chlor, Brom etc.), Nitro und dergleichen.

(4) Re: durch A symbolisiertes Niederalkylen

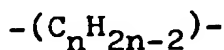
Zu "Niederalkylen" können gerad- oder verzweigt-kettige niedere Alkylengruppen gerechnet werden, die bis zu 6 Kohlenstoffatome aufweisen und durch die Formel



wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist, wie Methylen, Äthylen, Trimethylen, Methyläthylen, Tetramethylen, 1-Methyltrimethylen, 2-Äthyläthylen, Pentamethylen, 2-Methyltetramethylen, Isopropyläthylen, Hexamethylen und dergleichen; bevorzugte Alkylenreste haben bis zu 4 Kohlenstoffatome und am meisten bevorzugt werden Reste mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. Trimethylen.

(5) Re: durch A wiedergegebenes Niederalkenylen

Zu "Niederalkenylen" gehören gerad- oder verzweigt-kettige niedere Alkenylengruppen mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, die durch die Formel

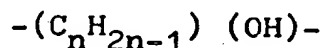


709886/0720

wiedergegeben werden können, in der n eine ganze Zahl von 2 bis 6 ist, wie z.B. Vinylen, Propenylen (z.B. 1-Propenylen, 2-Propenylen), 1-Methylpropenylen, 2-Methylpropenylen, Butenylen, 2-Äthylpropenylen, Pentenylen, Hexenylen und dergleichen; besonders bevorzugt kann der Alkenylenrest bis zu 5 Kohlenstoffatome aufweisen und insbesondere 3 Kohlenstoffatome wie z.B. 1-Propenylen.

(6) Re: durch A wiedergegebenes niederes Hydroxyalkylen

Zu "niederm Hydroxyalkylen" können gerad- oder verzweigt-kettige niedere Alkylenreste gehören, die bis zu 6 Kohlenstoffatome aufweisen, wobei ein wahlweises Kohlenstoffatom mit einer Hydroxygruppe substituiert ist; diese Reste können durch die Formel



wiedergegeben werden, in der n eine ganze Zahl von 1 bis 6 ist. Zu geeigneten Beispielen für solche Hydroxyalkylengruppen gehören Hydroxymethylen, Hydroxyäthylen (z.B. 1-Hydroxyäthylen und 2-Hydroxyäthylen), Hydroxytrimethylen (z.B. 1-Hydroxytrimethylen, 2-Hydroxytrimethylen und 3-Hydroxytrimethylen), Hydroxytetramethylen (z.B. 2-Hydroxytetramethylen), 2-Hydroxy-2-methyltrimethylen, Hydroxypentamethylen (z.B. 2-Hydroxypentamethylen), Hydroxyhexamethylen (z.B. 2-Hydroxyhexamethylen) und dergleichen. Besonders bevorzugt wird ein niederes Hydroxyalkylen mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und insbesondere ein solches mit 3 Kohlenstoffatomen wie z.B. 2-Hydroxytrimethylen.

Zu geeigneten Beispielen für Ester an der Phosphonogruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) können geeignete Mono- und Diester zählen und zu bevorzugten

709886/0720



Beispielen für solche Ester gehören Niederalkylester (z.B. Methylester, Äthylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, Isobutylester, Hexylester etc.);

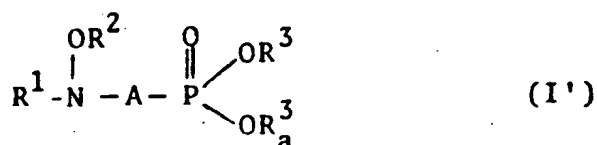
- 5 Ar-niederalkylester (z.B. Benzylester, Phenethylester, Benzhydrylester, Tritylester etc.);

- Arylester (z.B. Phenylester, Tolyester, Naphthylester etc.); Aroyl-niederalkylester (z.B. Phenacylester etc.);  
 10 und Ester von Silylverbindungen (z.B. von Trialkylhalogensilan, Dialkyldihalogensilan, Alkyltrihalogensilan, Dialkylarylhalogensilan, Trialkoxyhalogensilan, Dialkylaralkylhalogensilan, Dialkoxydihalogensilan, Trialkoxyhalogensilan etc.) und dergleichen.

15

Beim obigen Ester kann der Alkan- und/oder Arenteil wahlweise zumindest einen geeigneten Substituenten aufweisen wie Halogen, Alkoxy, Hydroxy, Nitro oder dergleichen. In diesem Zusammenhang wird bemerkt, daß der  
 20 Ester an der Phosphonogruppe der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) durch die nachfolgende Formel (I') wiedergegeben werden kann

25



30

in der  $\text{R}^3$  Wasserstoff oder einen Esterrest bedeutet und  $\text{R}_a^3$  ein Esterrest ist.

35

Zu geeigneten Beispielen für Salze der Verbindungen (I) und der Ester gehören Säureanlagerungssalze mit organischer oder anorganischer Säure (z.B. Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Nitrat, Methansulfonat,

p-Toluolsulfonat, Acetat, Lactat, Maleat, Fumarat, Oxalat, Tartrat, Benzoat etc.), Salze mit organischen oder anorganischen Basen (z.B. Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Aluminiumsalz, Ammoniumsalz, Magnesiumsalz, 5 Triäthylaminsalz, Äthanolaminsalz, Dicyclohexylaminsalz, Äthylendiaminsalz, N,N'-Dibenzyläthylendiaminsalz etc.) sowie Salze mit Aminosäuren (z.B. Argininsalz, Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz etc.) und dergleichen.

10 Es ist zu bemerken, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen (I) räumliche Isomere (d.h. cis- und trans-Isomere sowie syn- und anti-Isomere) sowie optische Isomere (d- und l-Isomere oder ihre Mischungen) je nach der chemischen Struktur umfassen.

15

Die neuen Verbindungen (I) und deren Ester an der Phosphonogruppe sowie Salze können durch unterschiedliche Verfahren gemäß der Erfindung hergestellt werden, über die im Nachfolgenden Einzelheiten angegeben werden.

20

#### Herstellung von Hydroxylaminohydrocarbylphosphonsäurederivaten

#### Herstellung durch Syntheseverfahren

25

Die Verbindungen (I) und deren Ester an der Phosphonogruppe und deren Salze können durch unterschiedliche synthetische Prozesse erhalten werden, die wie folgt eingeteilt werden können:

30

#### I. Verfahren zum Aufbau der Gerüststruktur

35

- (1) Bildung von C-P Bindungen;
- (2) Bildung von C-N Bindungen;
- (3) Bildung der Hydroxylaminofunktion

#### II. Verfahren zur Umwandlung von funktionellen Gruppen

709886/0720

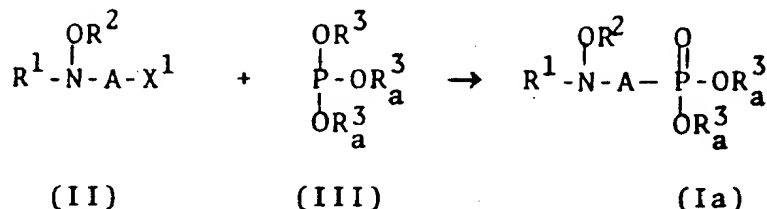
- (1) Hydrolyse (I)
- (2) Hydrolyse (II)
- (3) N-Acylierung
- (4) O-Acylierung
- (5) Veresterung
- (6) Bildung von C-S Bindungen

Im Nachfolgenden werden diese unterschiedlichen Verfahren im einzelnen erläutert.

#### I. Verfahren zum Aufbau der Gerüststruktur

##### (1) Bildung von C-P Bindungen

Dieses Verfahren umfaßt eine Umsetzung, die durch folgendes Schema wiedergegeben werden kann:



wobei  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und A jeweils die bereits angegebene Bedeutung haben;

$\text{R}^3$  für Wasserstoff oder einen Esterrest steht;  
 $\text{R}_a^3$  ein Esterrest ist und  
 $\text{X}^1$  ein Säurerest ist.

Zu bevorzugten Beispielen für den Säurerest  $\text{X}^1$  der Ausgangsverbindung (II) gehören Halogenreste wie z.B. Chlor, Brom, Jod usw.;  
 Alkansulfonyloxy (z.B. Mesyloxy, Äthansulfonyloxy etc.),  
 Arensulfonyloxy (z.B. Benzolsulfonyloxy, Tosyloxy etc.)  
 und dergleichen.

709886/0720

Ein durch  $R^3$  und  $R_a^3$  der Ausgangsverbindung (III) wiedergegebener Esterrest, wie er im Vorstehenden bei der Erläuterung der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) veranschaulicht wurde, kann Niederalkyl, Ar-niederalkyl und Aryl umfassen und als bevorzugte Beispiele sind die gleichen zu nennen, wie sie im vorstehenden gezeigt wurden. Unter solchen Esterresten werden niedere Alkylreste bevorzugt.

Bevorzugte Beispiele für die durch  $R^1$ ,  $R^2$  und A wiedergegebenen Gruppen wurden bereits weiter oben angegeben.

Bei diesem Verfahren kann die gewünschte Verbindung (Ia) durch Umsetzung der Verbindung (II) oder ihres Säureanlagerungssalzes mit der Verbindung (III) hergestellt werden. Geeignete Beispiele für Säureanlagerungssalze der Verbindung (II) sind die gleichen, wie sie weiter oben bei der Erläuterung der Salze der Verbindungen (I) angegeben wurden.

Zu den Ausgangsverbindungen (II) gehören sowohl bekannte als auch neue Verbindungen. Die bekannten Verbindungen, wie z.B. N-(3-Brom-propyl)-N-benzyloxy-p-toluolsulfonamid, werden nach dem im Bulletin of the Chemical Society of Japan Bd. 45 (1972) Seite 1462 angegebenen Verfahren hergestellt und die anderen neuen Verbindungen können ebenfalls in dazu ähnlicher Weise erhalten werden. Einzelheiten über die Herstellung dieser neuen Verbindungen finden sich in der später angegebenen "Herstellung der Ausgangsverbindungen".

Die Umsetzung kann in Gegenwart oder Abwesenheit von Lösungsmitteln erfolgen. Zu bevorzugten Lösungsmitteln gehören herkömmliche Vertreter wie Benzol, Toluol, Xylol, Pyridin, Dimethylsuloxid, N,N-Dimethylformamid

709886/0720

etc..Die Umsetzung erfolgt üblicherweise zwischen Zimmertemperatur und einer durch Erwärmung erzielten Aufheiztemperatur.

5 Die Umsetzung kann auch in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base wie von Alkalimetall (z.B. Lithium, Natrium, Kalium usw.), Erdalkalimetall (z.B. Calcium, Magnesium usw.), Alkalimetallhydrid (z.B. Natriumhydrid usw.), Alkalimetallhydroxid (z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid usw.), Alkalimetallcarbonat (z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat usw.), Alkalimetallbicarbonat (z.B. Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat usw.), Alkalimetallalkoxid (z.B. Natriummethoxid, Natriumäthoxid, Kalium-t-butoxid usw.), Trialkylamin (z.B. Triäthylamin ect.), Pyridin, Diazabicycloverbindungen (z.B. 1,5-Diazabicyclo[3,4,0]nonen-(5), 1,5-Diazabicyclo[5,4,0]undecen-(5) etc.), quaternärem Ammoniumsalz (z.B. Triton B etc.) und dergleichen durchgeführt werden.

20 Optimale Reaktionsbedingungen können aus den obigen, abhängig von der Art des Ausgangsmaterials, Lösungsmittels und/oder anzuwendender Base, ausgewählt werden.

25 Wenn man beispielsweise Dialkylphosphonat als Ausgangsverbindung (III) anwendet, bei der  $R^3 = H$  und  $R_a^3$  ein Esterrest ist, kann die Reaktion vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels und einer Base erfolgen. Wenn als Verbindung (III) auf der anderen Seite ein Trialkylphosphit benutzt wird, bei dem  $R^3$  und auch  $R_a^3$  Esterreste sind, so kann die Umsetzung üblicherweise in Abwesenheit von Lösungsmittel und Base durchgeführt werden.

35 Die gewünschte Verbindung (Ia) kann in herkömmlicher Weise (z.B. durch Verdampfen, Extraktion, Chromatographie, Salzbildung, Kristallisation usw.) gereinigt und isoliert werden.

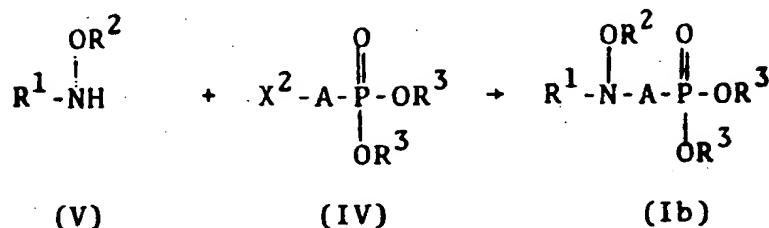
709886/0720

2733658

- 25 -

## (2) Bildung von C-N Bindungen

Die Umsetzung dieses Prozesses kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



wobei  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben und  $\text{X}^2$  ein Säurerest ist.

Bevorzugte Beispiele für den Säurerest  $\text{X}^2$  der Verbindung (IV) sind die gleichen, wie sie in Verbindung mit  $\text{X}^1$  genannt wurden. Ferner ist klar, daß die bevorzugten Beispiele für die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$  und A dem bereits gesagten entsprechen.

Bei dieser Verfahrensweise werden die gewünschte Verbindung (Ib) oder ein Salz derselben durch Umsetzung der Verbindung (IV) oder eines Salz derselben mit einer Verbindung (V) oder einem Salz derselben erhalten. Geeignete Beispiele für Salze der Verbindungen (Ib), (IV) und (V) sind die gleichen, wie sie weiter oben im Zusammenhang mit dem Salz der Verbindung (I) angegeben wurden.

Zu den Ausgangsverbindungen (IV) gehören bekannte und neue Verbindungen. Die bekannten Verbindungen, wie z.B. Diäthyl-3-brom-propylphosphonat und 3-Brom-propylphosphonsäure, werden nach dem im Journal of the American Chemical Society Bd. 66 (1944) Seite 1511 beschriebenen Verfahren hergestellt und die anderen neuen Verbindungen können ebenfalls in dazu ähnlicher Weise erhalten werden.

709886/0720

Zu der weiteren Ausgangsverbindung (V) gehören ebenfalls bekannte und neue Verbindungen. Die bekannten Verbindungen, wie z.B. N-Benzyl-oxy-p-toluolsulfonamid, werden nach dem im Bulletin of the Chemical Society of Japan Bd. 45 (1972) Seite 1462 beschriebenen Verfahren erhalten und die anderen neuen Verbindungen können ebenfalls in dazu ähnlicher Weise hergestellt werden. Das detaillierte Herstellungsverfahren für die Ausgangsverbindungen (IV) und (V) wird ebenfalls bei der später folgenden "Herstellung von Ausgangsverbindungen" näher beschrieben.

Die Reaktion dieses Verfahrens erfolgt üblicherweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Propanol, Benzol, Toluol, Pyridin, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid usw.. Bezüglich der Reaktionstemperatur besteht keine Begrenzung, und diese Reaktion kann vorzugsweise innerhalb eines Bereichs von Zimmertemperatur bis Aufheiztemperatur durchgeführt werden.

Die Umsetzung kann vorzugsweise in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base wie von Alkalimetall (z.B. Natrium), Erdalkalimetall (z.B. Calcium), Alkalimetallhydrid (z.B. Natriumhydrid), Alkalimetallalkoxid (z.B. Natriumäthoxid), Alkalimetallhydroxid (z.B. Natriumhydroxid), Alkalimetallbicarbonat (z.B. Natriumbicarbonat), Trialkylamin (z.B. Triäthylamin), Diazabicycloverbindungen (z.B. 1,5-Diazabicyclo[3,4,0]nonen-(5), 1,5-Diazabicyclo[5,4,0]undecen-(5) etc.) und dergleichen erfolgen.

Bei Anwendung einer Ausgangsverbindung (IV), bei der A ein Hydroxyalkylenrest ist, wird die Durchführung der Reaktion unter Schutz der Hydroxylgruppe mit einer

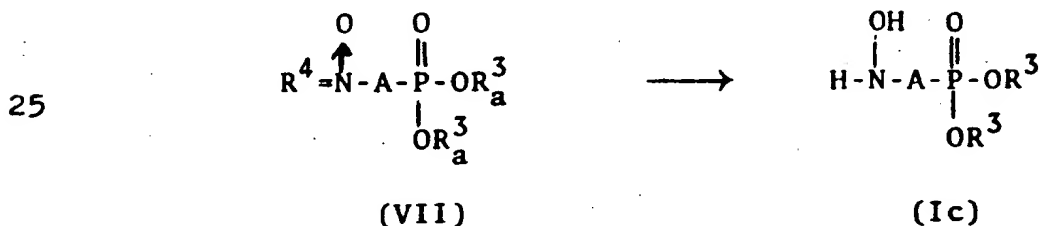
709886/0720

leicht entfernbaren Gruppe wie Tetrahydropyranyl und dergleichen bevorzugt. In einem solchen Falle kann die gewünschte Verbindung (Ib) so wie die Verbindung (IV) mit geschützter Hydroxylgruppe an ihrer Alkylengruppe erhalten werden. Eine solche Schutzgruppe kann in herkömmlicher Weise leicht hydrolysiert (bzw. durch Hydrolyse entfernt) werden, wie es nachfolgend in den Arbeitsbeispielen beschrieben wird. Optimale Umsetzungsbedingungen können unter den obigen Reaktionsbedingungen, je nach Art des Ausgangsmaterials, Lösungsmittels und/oder angewandter Basen, ausgewählt werden.

Die gewünschte Verbindung (Ib) oder deren Salz können in herkömmlicher Weise gemäß den Angaben des vorstehenden Verfahrens I (1) bzw. des nachfolgenden Verfahrens I (3) isoliert und gereinigt werden.

### (3) Bildung der Hydroxylaminofunktion

Diese Umsetzung kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



wobei  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}_a^3$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben und  $\text{R}^4$  ein Alkylidenrest ist.

Zu bevorzugten Beispielen für den durch  $\text{R}^4$  der Ausgangsverbindung (VII) wiedergegebenen Alkylidenrest gehören niedere und höhere Alkylidenreste wie Methylen,



Äthyliden, Propyliden, Isopropyliden, Butyliden, Isobutyliden, Pentyliden, Hexyliden, Heptyliden, Octyliden, Nonyliden, Decyliden etc.

- 5            Bevorzugte Beispiele für die Reste  $R_a^3$ ,  $R^3$  und A entsprechen dem bereits gesagten.

10           Bei diesem Verfahren kann die gewünschte Verbindung (Ic) durch Hydrolyse der Verbindung (VII) erhalten werden. Die Ausgangsverbindung (VII) ist neu und kann z.B. durch Umsetzung eines Alkanal- oder Alkanon-oxims mit der Verbindung (IV) erhalten werden, bei der  $R^3$  ein Esterrest ist, gemäß den Angaben des vorangehenden Verfahrens (I)-2. Bezüglich der detaillierten Verfahrensweise zur Herstellung der Ausgangsverbindung (VII) wird  
15           auf die später folgende "Herstellung von Ausgangsverbindungen" verwiesen.

20           Die Hydrolyse erfolgt in herkömmlicher Weise, vorzugsweise in Gegenwart einer Säure. Bevorzugte Beispiele für diese Säure sind anorganische Säuren wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und dergleichen und organische Säuren wie Ameisensäure, Trifluoressigsäure und dergleichen.

25           Die Hydrolyse erfolgt üblicherweise in irgendeinem Lösungsmittel, das keinen ungünstigen Einfluß auf die Reaktion hat, wie z.B. in Wasser, Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Essigsäure und dergleichen und  
30           vorzugsweise bei Zimmertemperatur oder unter Erwärmung.

35           Es ist zu bemerken, daß der Ester (d.h.  $-OR_a^3$  mit  $R_a^3$  als Esterrest) an der Phosphonogruppe der Verbindung (VII) gegebenenfalls unter Erzeugung der Phosphonsäureverbindung (Ic) hydrolysiert werden mag, bei der  $R^3 = H$  ist (zusammen mit der hydrolytischen Spaltung der C = N Bindung), was ebenfalls in den Rahmen dieses Prozesses fällt.

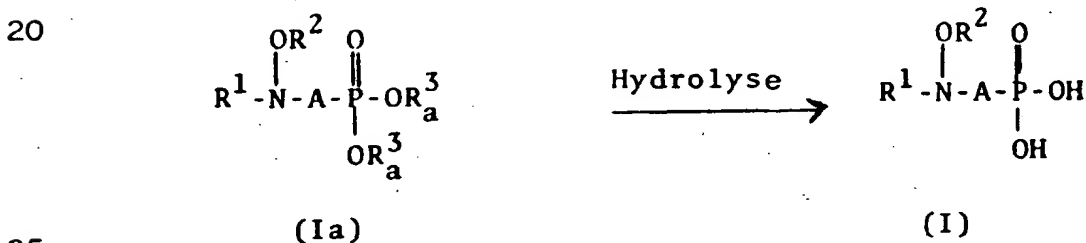
709886/0720

Die gewünschte Verbindung (Ic) kann in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt und auch in ein Säureanlagerungssalz mit einer organischen oder anorganischen Säure umgewandelt werden, wie in das Formiat, Acetat, Trifluoracetat, p-Toluolsulfonat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat und dergleichen und ferner kann sie, wenn die gewünschte Verbindung (Ic) als freie Phosphonsäure gebildet wird, auch mit einer organischen oder anorganischen Base etwa in Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Triäthylaminsalz, Äthanolaminsalz und dergleichen umgewandelt werden.

## II. Verfahren zur Umwandlung funktioneller Gruppen

### (1) Hydrolyse (I)

Die Umsetzung dieses Verfahrens kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



wobei  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}_a^3$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben.

Es ist zu bemerken, daß bevorzugte Beispiele für die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}_a^3$  und A die gleichen sind, wie sie weiter oben erläutert wurden.

Bei diesem Verfahren kann die gewünschte Verbindung (I) durch Hydrolyse der Verbindung (Ia) oder eines Säureanlagerungssalzes derselben erhalten werden. Geeignete

709886/0720

Beispiele für das Säureanlagerungssalz sind die gleichen, wie sie im Vorstehenden im Zusammenhang mit der Erläuterung des Salzes der Verbindungen (I) angegeben wurden.

5

Das Hydrolyseverfahren umfaßt herkömmliche Verfahrensweisen, wie eine Hydrolyse in Gegenwart von einer organischen oder anorganischen Säure sowie ein Kombinationsverfahren mit Umwandlung des Esters (mit Ausnahme des Silylesters) der Verbindung (Ia) in einen Silylester und nachfolgende Hydrolyse des Silylesterrests.

10

Die Hydrolyse kann insb. in Gegenwart von organischer oder anorganischer Säure wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure, Ameisensäure und dergleichen erfolgen, die in einer herkömmlichen Hydrolyse unter sauren Bedingungen angewandt werden können.

15

Die Hydrolyse erfolgt üblicherweise in einem herkömmlichen Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Essigsäure und dergleichen und vorzugsweise bei Zimmertemperatur oder unter Erwärmung.

20

Ferner kann die gewünschte Verbindung (I) im Falle, daß der Ester der Verbindung (Ia) (d.h.  $-OR_a^3$ , wobei  $R_a^3$  ein Esterrest ist) ein Niederalkylester (d.h.  $-OR_a^3$  mit  $R_a^3$  = Niederalkyl) oder ein Ar-niederalkylester (d.h.  $-OR_a^3$  mit  $R_a^3$  = Ar-niederalkyl) ist, auch durch Umwandlung dieses Niederalkylesters oder Ar-niederalkylesters in den Silylester (d.h.  $-OR_a^3$  mit  $R_a^3$  = Rest der Silylverbindung) durch Umsetzung der Verbindung (Ia) mit einer Silylverbindung in der ersten Stufe und nachfolgende Hydrolyse des resultierenden Silylesters als zweite Stufe hergestellt werden.

25

30

35

709886/0720

Die in der ersten Stufe beim Kombinationsverfahren anzuwendende Silylverbindung kann Trialkylhalogensilan, Dialkyldihalogensilan, Alkyltrihalogensilan, Dialkylarylhalogensilan, Triarylhalogensilan, Dialkylaralkylhalogensilan, Dialkoxydihalogensilan, Trialkoxyhalogensilan und dergleichen umfassen.

Die Umsetzung der Verbindung (Ia) mit der Silylverbindung erfolgt üblicherweise in Gegenwart oder Abwesenheit von Lösungsmitteln unter wasserfreien Bedingungen. Zu bevorzugten Lösungsmitteln gehören Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol, Pyridin, Chloroform, Dichlormethan, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und dergleichen.

Bezüglich der Reaktionstemperatur für die Umsetzung der Verbindung (Ia) mit einer Silylverbindung besteht keine Beschränkung, und diese Umsetzung erfolgt vorzugsweise unter Kühlung bis Erwärmung.

Die Silylverbindung wird vorzugsweise in einer Menge von 2 Mol-Äquivalenten oder mehr pro 1 Mol der Verbindung (Ia) angewandt.

Die nachfolgende Hydrolyse kann in ähnlicher Weise zu der oben beschriebenen direkten Hydrolysemethode dieses Verfahrens durchgeführt werden und erfolgt vorzugsweise durch Behandlung der Reaktionsmischung ohne irgendeine Isolierung des resultierenden Produktes unmittelbar mit Wasser.

Bei diesem Verfahren kann bzw. können die funktionellen Gruppen der Verbindung (Ia), d.h. die Acylgruppe oder Acylgruppen, wie sie für  $R^1$  und/oder  $R^2$  definiert werden, oder Aralkylgruppe bzw. -gruppen, wie sie für  $R^2$  definiert werden, "gelegentlich" unter Umwandlung in Wasserstoff zusammen mit der Hydrolyse der betrachteten

709886/0720

Phosphonsäureesterbindung entfernt werden und diese Fälle gehören ebenfalls in den Rahmen dieses Prozesses.

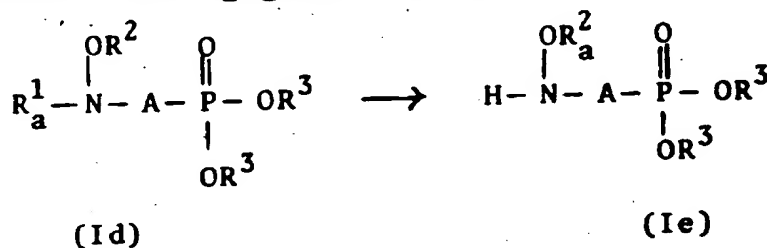
Wenn bei dieser Umsetzung eine Ausgangsverbindung (Ia) benutzt wird, bei der A eine Hydroxyalkylengruppe ist, deren Hydroxylgruppe mit einer leicht entfernbaren Schutzgruppe wie Pyranyl oder dergleichen geschützt ist, kann eine solche Schutzgruppe üblicherweise durch die Hydrolyse dieses Verfahrens entfernt werden unter Bildung der gewünschten Verbindung (I), bei der A eine Hydroxyalkylengruppe ist, was ebenfalls in den Rahmen dieses Prozesses fällt.

Die gewünschte Verbindung (I) kann in herkömmlicher Weise in der freien Form oder in Form des Salzes mit einer organischen oder anorganischen Säure wie als p-Toluolsulfonat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfonat und dergleichen oder von Salz mit einer organischen oder anorganischen Base wie als Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Triäthylaminsalz und dergleichen isoliert und gereinigt werden.

Ferner kann auch ein Salz der Verbindung (I) bei der fraglichen Gelegenheit in ein anderes Salz derselben Verbindung umgewandelt werden und umgekehrt in die freie Form der Verbindung (in herkömmlicher Weise).

## (2) Hydrolyse (II)

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



709886/0720

wobei  $R^2$ ,  $R^3$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben,  $R_a^1$  = Acyl und  $R_a^2$  = H oder Alkyl sind.

5        Bevorzugte Beispiele des durch  $R_a^1$  wiedergegebenen Acyls sind die gleichen, wie sie weiter oben für das Acyl gemäß  $R^1$  angegeben wurden.

10        Es ist zu bemerken, daß die bevorzugten Beispiele für die Reste  $R^2$ ,  $R^3$  und A der Verbindung (Id) die gleichen sind, wie sie bereits angegeben wurden. Geeignete Beispiele für Salze der Verbindung (Id) sind die gleichen, wie sie für Salze der Verbindung (I) genannt wurden.

15        Bei diesem Verfahren kann die gewünschte Verbindung (Ie) durch Hydrolyse der Verbindung (Id) erhalten werden. Die Hydrolyse erfolgt üblicherweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Essigsäure und dergleichen und vorzugsweise bei Zimmertemperatur oder unter Erwärmung.

25        Die Hydrolyse kann vorzugsweise in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Säure wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure, Ameisensäure und dergleichen sowie einer organischen oder anorganischen Base wie Alkalimetallhydroxid (z.B. Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid usw.) von Alkalimetallalkoxid (z.B. Lithiummethoxid, Natriumäthoxid, Kalium-t-butoxid etc.), von quaternärem Ammoniumsalz (z.B. Tetramethylammoniumhydroxid, Tetraäthylammoniumhydroxid, Dimethyldibenzylammoniumhydroxid etc.) oder dergleichen erfolgen.

35        Bei diesem Verfahren kann bzw. können einer oder beide der Ester an der Phosphonogruppe (d.h.  $-OR^3$  mit

$R^3$  = Esterrest) der Verbindung (Id) "gelegentlich" einer Hydrolyse unterworfen werden, unter Umwandlung in die Hydroxylgruppe (d.h.  $-OR^3$  mit  $R^3 = H$ ), was ebenfalls in den Rahmen dieses Verfahrens fällt.

5

Die gewünschte Verbindung (Ie) kann in herkömmlicher Weise in der freien Form oder in Form von Salz mit einer organischen oder anorganischen Säure wie als p-Toluolsulfonat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat und dergleichen oder als Salz mit einer organischen oder anorganischen Base wie als Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Triäthylaminsalz und dergleichen isoliert und gereinigt werden.

10

15

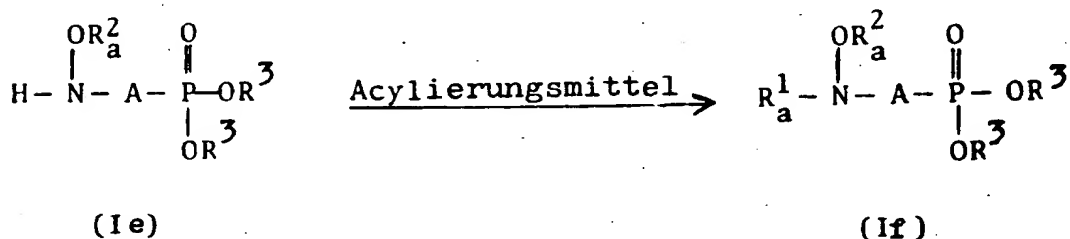
Ferner kann ein Salz der Verbindung (Ie) auch bei der fraglichen Gelegenheit in ein anderes Salz der gleichen Verbindung bzw. in die freie Form der Verbindung in herkömmlicher Weise umgewandelt werden.

20

### (3) N-Acylierung

Die Umsetzung dieses Verfahrens kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:

25



30

wobei  $R_a^1$ ,  $R_a^2$  und  $R^3$  sowie A die bereits angegebene Bedeutung haben.

35

Bei diesem Verfahren kann die gewünschte Verbindung (If) oder das Salz derselben durch Umsetzung der Ausgangsverbindung (Ie) oder eines Salzes derselben

mit einem Acylierungsmittel erhalten werden. Geeignete Beispiele für das Salz der Verbindungen (If) und (Ie) sind die gleichen, wie sie bereits für die Salze der Verbindungen (I) angegeben wurden.

5

Die Ausgangsverbindung (Ie) kann vorzugsweise durch den vorangehenden Prozeß II (2) hergestellt werden.

10

Es ist zu bemerken, daß bevorzugte Beispiele für die Reste  $R_a^2$ ,  $R^3$  und A der Verbindung (Ie) die gleichen sind, wie sie bereits angegeben wurden.

15

Das bei dieser Umsetzung anzuwendende Acylierungsmittel umfaßt eine organische Säure ( $R_a^1$ -OH, wobei  $R_a^1$  ein Acylrest ist) wie eine einbasische oder zweibasische organische Carbonsäure, eine organische Kohlensäure oder eine organische Carbaminsäure sowie die entsprechende Thiosäure oder Imidsäure; ferner eine organische Sulfonsäure, insbesondere aliphatische, aromatische oder heterocyclische Carbonsäure sowie die entsprechende Kohlensäure, Carbaminsäure, Thiocarbonsäure, Thiokohlensäure, Thiocarbaminsäure, Carboximidsäure, Carbamimidsäure und Sulfonsäure; ihre reaktiven Derivate und auch Isocyanat (z.B. Kalium-, Alkyl- oder Arylisocyanat), Isothiocyanat (z.B. Alkylisothiocyanat) sowie einen Isothioharnstoff (z.B. Äthylisothioharnstoff).

20

25

30

Geeignete Beispiele für diese organischen Säuren entsprechen den organischen Säuren, die den Acylgruppen zugrundeliegen, wie sie weiter oben im einzelnen bei der Beschreibung geeigneter Beispiele für Acylgruppen gemäß  $R^1$  der Verbindung (I) angegeben wurden.

35

Diese als Acylierungsmittel dienende organische Säure kann in aktivierter Form, d.h. als reaktives Säurederi-



vat, angewandt werden. Als reaktive Derivate sind Säure-  
halogenid, Säureazid, Säureanhydrid, aktiviertes Amid,  
aktivierter Ester usw. zu nennen und zusätzlich können  
Isocyanat und Isothiocyanat vorzugsweise als reaktives  
5 Derivat der Carbamin- bzw. Thiocarbaminsäure angewandt  
werden.

Bevorzugte Beispiele für solche reaktiven Derivate  
sind:

- Säurehalogenid (z.B. Säurechlorid, Säurebromid usw.);
- Säureazid;
- Säureanhydrid einschließlich gemischter Säureanhydri-  
de mit einer Säure wie Dialkylphosphorsäure, Phenyl-  
15 phosphorsäure, Diphenylphosphorsäure, Dibenzylphos-  
phorsäure, halogenierte Phosphorsäure, dialkylphos-  
phorige Säure, schweflige Säure, Thioschwefelsäure,  
Schwefelsäure, Monoalkylkohlenensäure, aliphatische  
Carbonsäure (z.B. Essigsäure, Pivalinsäure, Pentan-  
20 säure, Isopentansäure, 2-Äthylbuttersäure oder Tri-  
chloroessigsäure), aromatische Carbonsäure (z.B.  
Benzoessäure) und "symmetrisches" Säureanhydrid;
- aktiviertes Amid mit Pyrazol, Imidazol, 4-substi-  
tuiertem Imidazol, Dimethylpyrazol, Triazol oder  
25 Tetrazol; und
- aktivierter Ester wie Methylthioester, Phenylthio-  
ester, p-Nitrophenylthioester, p-Kresylthioester,  
Carboxymethylthioester, Pyranylester, Pyridylester,  
Piperidylester, 8-Chinolythioester oder Ester mit  
30 N,N-Dimethylhydroxylamin, 1-Hydroxy-2-(1H)-pyridon,  
N-Hydroxysuccinimid, N-Hydroxyphthalimid oder  
1-Hydroxy-6-chlorbenzotriazol und dergleichen.

Die obigen reaktiven Derivate werden je nach Art  
35 der anzuwendenden Säure ausgewählt.

709886/0720

Bei der Umsetzung kann die Acylierungsreaktion, wenn freie Säure als Acylierungsmittel dient, vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels durchgeführt werden, wie von Carbodiimidverbindungen (z.B. N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-morpholino-  
5 Äthylcarbodiimid, N-Cyclohexyl-N'-(4-diäthylaminocyclohexyl)-carbodiimid, N,N'-Diäthylcarbodiimid, N,N'-Diisopropylcarbodiimid, N-Äthyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimid etc.), N,N'-Carbonyldi(2-methylimidazol),  
10 Pentamethylenketen-N-cyclohexylimin, Diphenylketen-N-cyclohexylimin, Alkoxyacetylen, 1-Alkoxy-1-chlor-äthylen, Trialkylphosphit, Äthylpolyphosphat, Isopropylpolyphosphat, Phosphorverbindungen (z.B. Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid etc.), Thionylchlorid, Oxalylchlorid,  
15 2-Äthyl-7-hydroxybenzisoxazoliumsalz, 2-Äthyl-5-(m-sulfo-phenyl)isoxazoliumhydroxid, (Chlormethylen)-dimethylammoniumchlorid; 2,2,4,4,6,6-Hexachlor-1,3,5,2,4,6-triazatriphosphazol, 1-Benzolsulfonyloxy-6-chlor-1H-benzotriazol, p-Toluolsulfonylchlorid, Isopropoxybenzolsulfoxy-  
20 chlorid oder gemischte Kondensationsmittel wie Triphenylphosphin und Kohlenstofftetrahalogenid (z.B. Tetrachlor-kohlenstoff, Tetrabromkohlenstoff etc.) oder ein Komplex von N,N-Dimethylformamid mit Phosphorylchlorid, Phosgen oder Thionylchlorid etc. und dergleichen.

25

Die Umsetzung erfolgt üblicherweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Äthanol, Propanol, Aceton, Äthyläther, Dioxan, Acetonitril, Äthylacetat, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran,  
30 Dichlormethan, Chloroform etc. oder Pyridin, N-Methylmorpholin, N-Methylpyrrolidin und anderen konventionellen Lösungsmitteln und einer Mischung derselben.

Die Reaktion kann auch vorzugsweise in Gegenwart  
35 einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt werden, wie von Alkalimetall (z.B. Natrium), Erdalkali-

metall (z.B. Calcium), Alkali- oder Erdalkalimetallhydrid (z.B. Natriumhydrid, Calciumhydrid usw.), Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid (z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid etc.), Alkali- oder Erdalkalimetallcarbonat oder -bicarbonat (z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumbicarbonat), Alkali- oder Erdalkalimetallalkoxid (z.B. Natriumäthoxid, Lithiummethoxid, Magnesiummethoxid), Trialkylamin (z.B. Triäthylamin), Pyridin, Bicyclodiazaverbindungen (z.B. 1,5-Diazabicyclo[3,4,0]nonen-(5), 1,5-Diazabicyclo[5,4,0]undecen-(5) etc.) und dergleichen.

Von diesen Basen können flüssige Vertreter auch als Lösungsmittel dienen.

Bezüglich der Reaktionstemperatur besteht keine Beschränkung, und die Umsetzung kann vorzugsweise innerhalb eines Bereichs von Kühl- bis Zimmertemperatur durchgeführt werden.

Wenn diese Acylierung unter Verwendung einer Ausgangsverbindung (Ie) durchgeführt wird, bei der  $R_a^2$  Wasserstoff bedeutet und eine überschüssige Menge Acylierungsmittel angewandt wird, kann ggf. eine N,O-diacylierte Verbindung entstehen, d.h. eine Verbindung der Formel (If) bei der auch  $R_a^2$  Acyl bedeutet, zusammen mit der gewünschten N-Monoacylverbindung (If), bei der  $R_a^2 = H$  ist und in einem solchen Falle kann die N,O-diacylierte Verbindung leicht in die gewünschte N-monoacylierte Verbindung umgewandelt werden, indem man sie mit wässriger Alkalilösung behandelt. Diese Fälle gehören in den Rahmen dieses Verfahrens.

Wenn die Acylgruppe gemäß  $R_a^1$  der gewünschten Verbindung (If), die nach diesem Verfahren erhalten wird, ein oder mehrere funktionelle Gruppen aufweist, wie

Alkoxycarbonyl, Acylamino, Acyloxy (z.B. Alkoxalyl, Acylaminoalkanoyl, Acyloxyalkanoyl, Acyloxyaroyl etc.) und dergleichen, so können die Produktverbindungen auch durch Hydrolyse in die entsprechende Acylverbindung umgewandelt werden, deren Acylgruppe gemäß  $R_a^1$  ein Acylrest mit der oder den entsprechenden funktionellen Gruppen wie Carboxy, Amino, Hydroxy und dergleichen (z.B. Oxalo, Aminoalkanoyl, Hydroxyalkanoyl, Hydroxyaroyl etc.) ist.

Die Hydrolyse erfolgt üblicherweise in einem herkömmlichen Lösungsmittel wie Wasser, Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol und dergleichen und vorzugsweise unter ziemlich milden Bedingungen wie bei Zimmertemperatur oder unter Kühlung.

Die Hydrolyse kann vorzugsweise in Gegenwart von einer Base wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid und dergleichen oder von einer Säure wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure, Ameisensäure und dergleichen durchgeführt werden.

Diese Fälle liegen ebenfalls innerhalb des Rahmens dieses Verfahrens.

Wenn die Acylgruppe gemäß  $R_a^1$  der nach diesem Verfahren hergestellten Verbindung (If) eine Acylgruppe mit Oxalylrest (-COCO-) ist (wie z.B. Arylglyoxyloyl usw.) und dergleichen, so können die hergestellten Verbindungen auch durch eine herkömmliche Reduktion in die entsprechende Acylverbindung umgewandelt werden, deren Acylgruppe gemäß  $R_a^1$  eine Acylgruppe mit Hydroxymethylen-carbonylgruppe (-CHOH-CO-) (wie z.B. Arylglycoloyl usw.) und dergleichen ist. Eine solche Reduktion erfolgt vorzugsweise mit einem Reduktionsmittel wie Alkalimetallborhydrid (z.B. Natriumborhydrid usw.), einem Alkali-

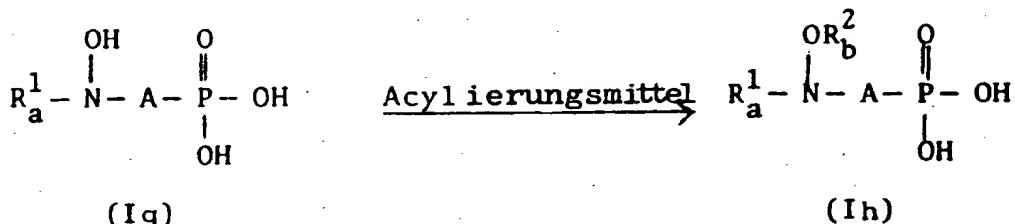
metallaluminiumhydrid (z.B. Lithiumaluminiumhydrid usw.)  
einer Kombination von Alkalimetall und Alkohol und der-  
gleichen in einem herkömmlichen Lösungsmittel wie Wasser,  
Methanol, Äthanol, Äther, Tetrahydrofuran, Benzol und  
5 dergleichen, bei einer Kühltemperatur bis zum Siedepunkt  
des angewandten Lösungsmittels.

Auch diese Variante fällt in den Rahmen dieses  
Verfahrens.

Das Reaktionsprodukt (If) kann ggf. in Form von  
freier Phosphonsäure oder Salz mit einer Base in her-  
kömmlicher Weise, wie oben beschrieben, isoliert und ge-  
15 reinigt werden.

#### (4) O-Acylierung

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das fol-  
20 gende Schema wiedergegeben werden:



wobei  $\text{R}_a^1$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben  
und  $\text{R}_b^2 = \text{Acyl}$  ist.

Bei diesem Verfahren kann die gewünschte Verbindung  
(Ih) oder ein Salz derselben durch Umsetzung der Verbin-  
dung (Ig) oder eines Salzes derselben mit einem Acylier-  
ungsmittel erhalten werden. Geeignete Beispiele für  
35 Salze der Verbindungen (Ih) und (Ig) sind die gleichen,

709886/0720

ORIGINAL INSPECTED

2733658

- 41 -

wie sie oben für das Salz der Verbindung (I) angegeben wurden.

Die bevorzugten Beispiele für die Reste gemäß  $R_a^1$  und A der Verbindung (Ig) sind natürlich dieselben, wie sie bereits weiter oben angegeben wurden.

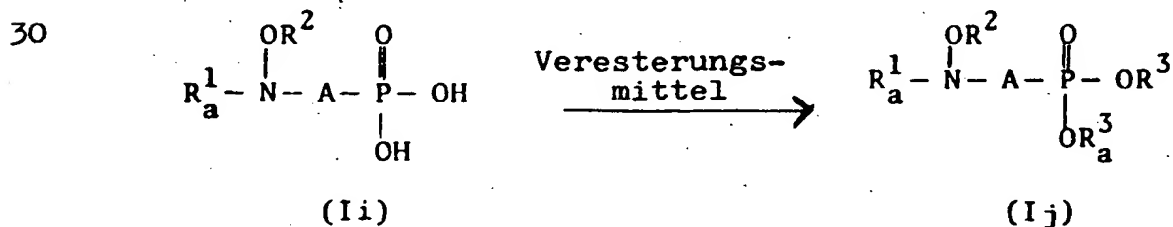
Zu den bei dieser Reaktion anzuwendenden Acylierungsmitteln gehören organische Säuren ( $R_b^2$ -OH mit  $R_b^2$  = Acylrest) und ihre reaktiven Derivate.

Geeignete Beispiele für die organische Säure  $R_b^2$ -OH und ihre reaktiven Derivate sind die gleichen, wie sie bei der Erläuterung der organischen Säure  $R_a^1$ -OH und ihrer reaktiven Derivate beim N-Acylierungsprozeß II (3) angegeben wurden.

Die Acylierungsreaktion und die Isolierung und Reinigung der erzeugten Verbindung (Ih) werden ebenfalls im wesentlichen in gleicher Weise durchgeführt, wie in Verbindung mit dem N-Acylierungsprozeß II (3) erläutert wurde.

## (5) Veresterung

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



709886/0720

2733658

- 42 -

wobei  $R_a^1$ ,  $R^2$ , A,  $R^3$  und  $R_a^3$  die bereits angegebene Bedeutung haben.

Bei diesem Verfahren kann die gewünschte Verbindung (Ij) oder ein Salz derselben durch Umsetzung der Verbindung (Ii) oder eines Salzes derselben oder eines reaktiven Derivats an der Phosphonogruppe mit einem Veresterungsmittel erhalten werden. Geeignete Beispiele für Salze der Verbindungen (Ij) und (Ii) sind die gleichen, wie sie bereits für das Salz der Verbindung (I) angegeben wurden.

Bevorzugte Beispiele für die Reste  $R_a^1$ ,  $R^2$  und A der Verbindung (Ii) sind natürlich die gleichen, wie sie bereits angegeben wurden.

Zu bevorzugten Beispielen für reaktive Derivate der Verbindung (Ii) gehören Säurehalogenid, Säureanhydrid, aktiviertes Amid, aktivierter Ester und dergleichen.

Zu dem bei diesem Verfahren anzuwendenden Veresterungsmittel gehören Alkohol wie ein niederer Alkanol (z.B. Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol, Pentanol, Hexanol usw.), ein Ar-niederalkanol (z.B. Benzylalkohol, Phenethylalkohol, Diphenylmethylalkohol usw.), eine aromatische Hydroxylverbindung wie z.B. Phenol, Kresol, p-Chlorphenol usw. und reaktive Derivate derselben sowie eine Silylverbindung wie Trialkylhalogensilan, Dialkyldihalogensilan, Alkyltrihalogensilan, Dialkylarylhalogensilan, Triarylhalogensilan, Dialkylaralkylhalogensilan, Dialkoxydihalogensilan, Trialkoxyhalogensilan und dergleichen.

Als reaktive Derivate dieser niederen Alkanole,

709886/0720

Ar-niederalkanole und aromatischen Hydroxylverbindungen sind die entsprechenden Halogenide (z.B. Chlorid, Bromid, Jodid), Diazoverbindungen (z.B. Diazoalkan, Diazoalkan), Sulfonate (z.B. Alkansulfonat, Arensulfonat), Sulfate oder Salze mit einem Alkali- oder Erdalkalimetall (z.B. Lithium, Natrium, Kalium, Magnesium etc.) und dergleichen zu nennen. Zu besonders bevorzugten Beispielen gehören: Halogenide wie Alkylhalogenid, z.B. Methyljodid, Äthylbromid, Isopropylbromid, Butylbromid, Hexylchlorid etc.) oder Aralkylhalogenid (z.B. Benzylchlorid, Phenethylbromid, Diphenylmethylchlorid etc.); Sulfonat wie Alkylalkansulfonat oder Alkylarensulfonat (z.B. Methylmethansulfonat, Äthyl-p-toluolsulfonat, Propyl-p-toluolsulfonat, Hexyl-p-toluolsulfonat etc.) oder Aralkylalkansulfonat oder Aralkylarensulfonat (z.B. Benzyl-p-toluolsulfonat, Tolylmethansulfonat etc.); Sulfat wie Dialkylsulfat (z.B. Dimethylsulfat, Diäthylsulfat etc.) und dergleichen.

Die Reaktion erfolgt üblicherweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, Äther, Tetrahydrofuran, Äthylacetat, Benzol, Toluol, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid etc.

Die Reaktion dieses Verfahrens kann auch in Gegenwart von einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt werden. Bevorzugte Beispiele für eine solche Base sind die gleichen, wie sie bereits bei der Erläuterung des N-Acylierungsprozesses II (3) angegeben wurden.

Im Falle einer Umsetzung von freier Phosphonsäure (II) oder eines Salzes derselben mit einem Alkohol wie Alkanol, Ar-niederalkanol oder einer aromatischen Hydroxylverbindung, wie oben angegeben ist, kann die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart eines Kondensationsmittels erfolgen. Zu bevorzugten Beispielen für solche Kondensa-

709886/0720



tionsmittel gehören die bei der Erläuterung der N-Acylierung II (3) angegebenen und ferner Trichloracetonitril, p-Toluolsulfonylchlorid, Isopropylbenzolsulfonylchlorid, Pivaloylchlorid,  $\alpha$ -Bromcyanoacetamid und dergleichen.

5

Die Umsetzung dieses Verfahrens erfolgt üblicherweise innerhalb eines Bereichs von Kühl- bis Zimmertemperatur.

10

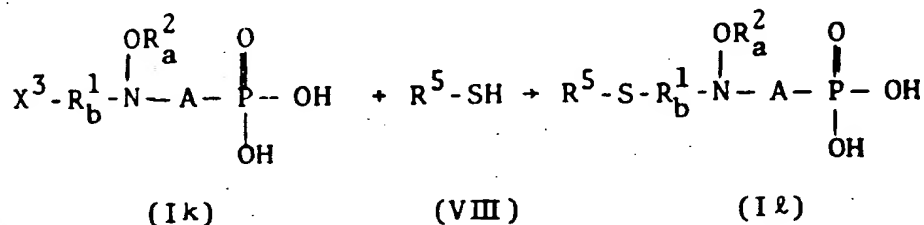
Die gewünschte Verbindung (Ij) kann in herkömmlicher Weise, wie oben erläutert wurde, isoliert und gereinigt werden.

#### (6) Bildung von C-S Bindungen

15

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:

20



25

wobei  $\text{R}_a^2$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben,  $\text{R}_b^1$  = 1-Oxoalkylen,  $\text{R}^5$  = Alkyl und  $\text{X}^3$  = Säurerest sind.

30

Bei diesem Verfahren kann die gewünschte Verbindung (II) oder ein Salz derselben durch Umsetzung der Verbindung (Ik) oder eines Salzes derselben mit der Verbindung (VIII) hergestellt werden. Geeignete Beispiele für Salze der Verbindungen (II) und (Ik) sind die gleichen, wie sie weiter oben für das Salz der Verbindungen (I) angegeben wurden.

35

709886/0720

Bevorzugte Beispiele für den Säurerest  $X^3$  der Verbindung (Ik) sind die gleichen, wie sie für  $X^1$  beim Verfahren I (1) angegeben wurden.

5 Zu bevorzugten Beispielen für 1-Oxoalkylen gemäß  $R_b^1$  der Verbindung (Ik) gehören Oxomethylen, 1-Oxoäthylen, 1-Oxopropylen, 1-Oxo-trimethylen, 1-Oxo-tetramethylen, 1-Oxo-2-isopropyläthylen und dergleichen.

10 Zu bevorzugten Beispielen für den durch  $R^5$  wiedergegebenen Alkylrest der Verbindung (VIII) gehören Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen, die ein oder mehrere geeignete Substituenten wie Amino, Carboxy und dergleichen haben können.

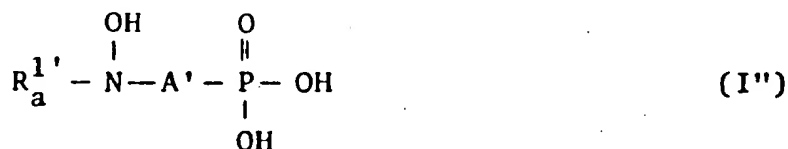
15 Die Umsetzung erfolgt üblicherweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Alkohol (z.B. Methanol, Äthanol, Propanol etc.), Benzol, Toluol, Pyridin, Dimethylsulf-  
20 oxid, N,N-Dimethylformamid und dergleichen. Die Reaktion erfolgt vorzugsweise innerhalb eines Bereichs von Zimmertemperatur und Aufheiztemperatur.

25 Die Umsetzung kann vorzugsweise in Gegenwart von einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt werden. Bevorzugte Beispiele für eine solche Base sind die gleichen, wie sie bei der Erläuterung der N-Acylierung II (3) angegeben wurden.

30 Die gewünschte Verbindung (Il) oder ein Salz derselben können in herkömmlicher Weise, wie oben erläutert, isoliert und gereinigt werden.

Herstellung durch Fermentation

Es wurde gefunden, daß von den erfindungsgemäßen Verbindungen einige spezielle Verbindungen ebenfalls durch Fermentationsprozesse erzeugt werden. Diese speziellen Verbindungen können durch die folgende Formel (I'')(mit Salzen derselben) wiedergegeben werden:



wobei  $\text{R}_a^{1'}$  = Acetyl;  $\text{A}'$  = Trimethylen ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ )  
 oder 2-Hydroxytrimethylen ( $-\text{CH}_2\overset{\text{OH}}{\text{CH}}\text{CH}_2-$ );  $\text{R}_a^{1'}$  = Formyl  
 und  $\text{A}'$  = Trimethylen ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ) oder trans-1-Propen-  
 ylen ( $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ ) sind.

Generell wird die oben definierte Verbindung (I'') durch Züchtung eines zum Genus der Streptomyces gehörenden Mikroorganismus in konventioneller Weise erzeugt. Insbesondere werden die Verbindungen (I'') durch Züchtung eines zum Genus der Streptomyces wie Streptomyces rubellomurinus, Streptomyces rubellomurinus Unterform indigoferus, Streptomyces lavendulae und dergleichen gehörenden Mikroorganismus gewonnen. Mehr im einzelnen wird die Verbindung (I''), bei der  $\text{R}_a^{1'}$  = Acetyl und  $\text{A}'$  = Trimethylen bedeuten (die nachfolgend als FR-900098 bezeichnet wird) durch Fermentation von Streptomyces rubellomurinus und dessen indigoferus-Unterart erzeugt; die Verbindung (I''), bei der  $\text{R}_a^{1'}$  = Formyl und  $\text{A}'$  = Trimethylen sind (die nachfolgend als FR-31705 bezeichnet wird) und die Verbindung (I'') mit  $\text{R}_a^{1'}$  = Formyl und  $\text{A}'$  = trans-1-Propenyl werden durch Fermentation von Streptomyces lavendulae erhalten; die Ver-

709886/0720

bindung (I'') mit  $R_a^{1'} = \text{Acetyl}$  und  $A' = 2\text{-Hydroxytrimethylen}$  wird durch Fermentation von *Streptomyces rubellomurinus* Unterform *indigoferus* gebildet.

5 Die Fermentation dieser Mikroorganismen erfolgt in einem Nährmedium mit assimilierbaren Quellen für Kohlenstoff und Stickstoff, vorzugsweise unter aeroben Bedingungen (z.B. als Schüttelkultur, Tauchkultur usw.); Einzelheiten werden aus dem nachfolgenden hervorgehen.

10 Die bevorzugten Kohlenstoffquellen im Nährmedium sind Kohlehydrate wie Glucose, Fructose, Glycerin und Stärke. Zu weiteren Quellen gehören Lactose, Arabinose, Xylose, Dextrin, Melassen und dergleichen.

15 Die bevorzugten Stickstoffquellen sind Hefeextrakt, Pepton, Glutenmehl, Baumwollsamemehl, Sojabohnenmehl, Maisquellwasser, getrocknete Hefe, Weizenkeime usw. sowie anorganische und organische Stickstoffverbindungen wie Ammoniumsalze (z.B. Ammoniumnitrat, Ammoniumsulfat, Ammoniumphosphat usw.), Harnstoff, Aminosäuren und dergleichen.

25 Die Kohlenstoff- und Stickstoffquellen, die vorteilhafterweise in Kombination angewandt werden, brauchen nicht in ihrer reinen Form benutzt zu werden, da weniger reine Materialien, die Spuren von Wachstumsfaktoren und beträchtliche Mengen mineralischer Nährstoffe enthalten, auch für die Anwendung geeignet sind. Nach Wunsch, können zum Medium Mineralsalze wie Calciumcarbonat, Natrium- oder Kaliumphosphat, Natrium- oder Kaliumchlorid, Magnesiumsalz, Kupfersalz und dergleichen zugesetzt werden. Bei Bedarf - insbesondere wenn das Kulturmedium merklich zur Schaumbildung neigt - können Schaumbremsmittel wie flüssiges Paraffin, fettiges Öl, Pflanzenöl, Mineralöl

709886/0720

und Silicone zugesetzt werden.

Wie im Falle der bevorzugten Verfahrensweisen zur Gewinnung anderer Antibiotika in massiven Mengen werden aerobe Tauchkulturbedingungen für die Gewinnung der Verbindungen (I") in massiven Mengen bevorzugt. Für die Erzeugung in kleinen Mengen wird eine Schüttelkultur oder Oberflächenkultur in einem Kolben oder einer Flasche vorgesehen. Ferner wird bei der Durchführung der Züchtung in großen Tanks die Anwendung vegetativer Formen der Mikroorganismen für die Impfung im Fermentationstank bevorzugt, um eine Wachstumsverzögerung beim Verfahren zur Gewinnung der Verbindungen (I") zu vermeiden. Demgemäß ist es erwünscht, zuerst ein vegetatives Impfpräparat der Organismen durch Impfung relativ geringer Mengen Kulturmedium mit Sporen oder Mycelien der Organismen und Züchtung derselben herzustellen und dann aseptisch in größere Tanks zu überführen. Das Medium, in dem das vegetative Impfpräparat erzeugt wird, kann im wesentlichen das gleiche sein, wie das für die Gewinnung der Verbindung (I") angewandte oder es kann von diesem verschieden sein.

Eine Bewegung bzw. Umwälzung und Belüftung der Kulturmischung kann auf unterschiedliche Weise erreicht werden. Eine Bewegung oder Umwälzung kann mit einem Flügelrührer oder einer ähnlichen mechanischen Rührereinrichtung, durch Drehen oder Schütteln des Fermenters, durch unterschiedliche Pumpanlagen oder durch Hindurchleiten von steriler Luft durch das Medium erreicht werden. Eine Belüftung kann durch Hindurchleiten von steriler Luft durch die Fermentationsmischung bewirkt werden.

Die Fermentation erfolgt üblicherweise bei einer Temperatur zwischen etwa 20 und etwa 40°C, vorzugsweise bei 30°C für eine Zeitdauer von 50 bis 100 Stunden.

709886/0720

Die Verbindung (I'') kann aus dem Kulturmedium durch herkömmliche Mittel gewonnen werden, die üblicherweise für die Gewinnung anderer bekannter Antibiotika angewandt werden.

5

Allgemein findet sich der Hauptteil der gebildeten Verbindung (I'') in der Kulturbrühe und demgemäß kann die Verbindung (I'') aus dem Filtrat derselben abgesondert werden, das durch Filtrieren oder Zentrifugieren der Brühe erhalten wird; für die Absonderung dienen herkömmliche Verfahrensweisen wie Einengen unter vermindertem Druck, Gefriertrocknung, Lösungsmittlextraktion, pH-Einstellung, Behandlung mit einem Harz (z.B. Anionen- oder Kationenaustauscherharz oder mit nicht-ionischem Adsorptionsharz), Behandlung mit Adsorptionsmitteln (z.B. Aktivkohle, Kieselsäure, Silicagel, Cellulose, Aluminiumoxid), Kristallisation, Umkristallisieren und dergleichen.

20 (I) Herstellung der Verbindung (I'') mit  $R_a^{1'} = \text{Acetyl}$  und  $A' = -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , d.h. von 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure (die nachfolgend als FR-900098 bezeichnet wird):

25 Das antibiotische FR-900098 kann durch einen Fermentationsprozeß mit einem antibiotischen FR-900098 erzeugenden, zum Genus der Streptomyces wie Streptomyces rubellomurinus und Streptomyces rubellomurinus Unterform indigoferus gehörenden Stamm in einem Nährmedium erzeugt werden.

30

(1) Re: Die Mikroorganismen

35 Die für die Gewinnung des neuen antibiotischen FR-900098 brauchbaren Mikroorganismen sind neuerlich aus einer bei Mt. Hira, Präfektur Siga, Japan gesammelten

709886/0720

Bodenprobe isolierte Stämme von *Streptomyces rubellomurinus* sowie von *Streptomyces rubellomurinus* Unterform *indigoferus*, die neuerlich aus einer bei der Koganei city, Tokyo, Japan gesammelten Bodenprobe isoliert wurden.

5

Eine Kultur der lebenden Organismen von *Streptomyces rubellomurinus* wurde (mit einem Zusatz zu einer Dauerlagerungs-Kulturkollektion) bei der American Type Culture Collection unter der ATCC Nr. 31215 hinterlegt.

10

Ferner wurde eine Kultur der Mikroorganismen beim Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Japan, unter der Nr. 3563 hinterlegt.

15

Eine Kultur der lebenden Organismen von *Streptomyces rubellomurinus* Unterform *indigoferus* wurde (einer Dauerlagerungs-Kulturkollektion hinzugegeben und) bei der American Type Culture Collection unter der ATCC Nr. 31304 hinterlegt. Ferner wurde eine Kultur des Organismus beim Fermentation Research Institute, Agency of Industrial Science and Technology, Japan, unter der Nr. hinterlegt.

20

Es ist zu bemerken, daß die Erzeugung der neuen Anti-biotika nicht auf die Anwendung der besonderen hier beschriebenen Organismen beschränkt ist, die lediglich zu Erläuterungszwecken angegeben werden. Das heißt, eine künstliche oder auch eine natürliche Mutante könnten ebenfalls für die Erzeugung der Antibiotika benutzt werden. Eine solche künstliche Mutante wird von dem hier beschriebenen Organismus durch herkömmliche Mittel wie Röntgenstrahlen, UV-Strahlen, N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin, 2-Aminopurin und Stickstoff-senföle gebildet.

25

30

#### 1) Mikrobiologische Eigenschaften

35

1)-1 Re: *Streptomyces rubellomurinus* ATCC 31215:

709886/0720

Der genannte Stamm hat die folgenden morphologischen, Kultur- und physiologischen Eigenschaften:

1. Morphologische Eigenschaften

5

Die Morphologie der Kultur wurde mikroskopisch untersucht mit einem Mycelwachstum an Sucrose-Nitrat-Agar, Glycerin-Asparagin-Agar, Hefe-Malzextrakt-Agar und Hafermehl-Agar bei 30°C über eine Zeitdauer von 10 bis 14 Tagen.

10

(1) Typ der Abzweigung von sporenbildenden Hyphen:  
Monopodiale Abzweigung;

15

(2) Form der sporenbildenden Hyphen:  
Gerade oder gekrümmt (Rectiflexibiles);

20

(3) Sporenzahl:  
10 bis 50 Sporen;

(4) Oberflächenaussehen und Größe der Sporen:  
Glatt; 0,4 bis 0,8 x 1,1 - 1,6 µ;

25

(5) Existenz von Zoosporen:  
Nicht beobachtet;

(6) Existenz von Sporangium:  
Nicht beobachtet;

30

(7) Bildung von Sporen:  
Am der Luft ausgesetzten Mycel.

35

2. Kultureigenschaften

Der Stamm hatte beim Wachstum an Medien, wie sie nachfolgend angegeben sind, bei 30°C für eine Zeitdauer von 10 bis 14 Tagen folgende Eigenschaften:

709886/0720



<u>Medium</u>	<u>Aerial-Mycel</u>	<u>vegetatives Wachstum</u>	<u>lösliches Pigment</u>
(1) Sucrose-Nitrat-Agar	sehr dünn, weiß	farblos, kleine Kolonien	ohne
(2) Glucose-Asparagin-Agar	rosa-grau, kurz baumwollartig	fahlgelb, kleine Kolonien	ohne oder Spuren
(3) Glycerin-Asparagin-Agar	ohne	spärliches Wachstum	ohne
(4) Stärke-anorganische Salze-Agar	leicht rosafarbenes grau, kurz baumwoll- artig	fahlgelb Kolonien	ohne
(5) Tyrosin-Agar	ohne	spärliches Wachstum	ohne
(6) Nähr-Agar	ohne	spärliches Wachstum	ohne
(7) Hefe-Malzextrakt-Agar	weiß-rosa, kurz baumwollartig	fahlgelb, kleine Kolonien	ohne
(8) Hafermehl-Agar	rosa-grau, kurz baumwollartig	fahlgelb, kleine Kolonien	ohne
(9) Glucose-Pepton Gelatinestich *	weiß-rosa, kurz baumwollartig	farblos	ohne
(10) Milch	schwaches Oberflä- chen-Wachstum	fahlgelb	ohne oder Spuren
(11) Pepton-Hefe-Eisen-Agar	ohne	spärliches Wachstum	ohne

\* bei Zimmertemperatur für 20 Tage

709886/0720

3. Physiologische Eigenschaften:

- 5 (1) Wachstumstemperaturbereich (auf Bennett-Agarschrägg-  
kulturen):  
12 bis 40°C, optimal: 27°C
- 10 (2) Gelatineverflüssigung (an Glucose - Pepton - Gela-  
tineestich):  
negativ
- (3) Hydrolyse von Stärke (an Stärke - anorganischen  
Salzen-Agar):  
positiv
- 15 (4) Koagulation und Peptonbildung bei Magermilch:  
Koagulation : positiv  
Peptonbildung : schwach
- 20 (5) Produktion von Melanoidpigment (an Tyrosin-Agar,  
Pepton - Hefe- Eisen-Agar und Trypton-Hefeextrakt-  
brühe):  
negativ
- 25 (6) Zellwandstruktur:  
I Typ (mit LL-Diaminopimelinsäure)
- (7) "Muster" der Ausnutzung von Kohlenstoffquellen  
(an Pridham-Gottlieb Agar)

30	<u>Kohlenstoffquelle</u>	<u>Wachstum</u>
	L-Arabinose	++
	D-Xylose	+
	D-Glucose	++
35	D-Fructose	+

Sucrose	±
Inosit	-
L-Rhamnose	-
Raffinose	±
D-Mannit	-
D-Mannose	-
Salicin	-

Bemerkung: ++ = sehr gute Ausnutzung  
 + = gute Ausnutzung  
 ± = zweifelhafte Ausnutzung  
 - = keine Ausnutzung

Als Ergebnis einer Überprüfung der Literatur auf Stämme mit ähnlichen Eigenschaften wie vorstehend angegeben unter Berücksichtigung von "Bergey's Manual of Determinative Bacteriology" 8. Auflage (1975), "The Actinomycetes" Bd. II (1961) von S.A. Waksman und "The International Streptomyces Project Reports" von E.B. Shirling und D. Gottlieb (siehe auch International Journal of Systematic Bacteriology Bd. 18, Seiten 69 und 279 (1968), Bd. 19, Seite 391 (1969) und Bd. 22, Seite 265 (1972)) wurde gefunden, daß Streptomyces sindenensis, Streptomyces xanthocidicus und Streptomyces exfoliatus relativ analoge Eigenschaften zum Stamm gemäß ATCC Nr. 31215 aufweisen. Der Stamm mit der ATCC Nr. 31215 unterscheidet sich jedoch in folgenden Punkten von diesen analogen Körpern.

i) Streptomyces sindenensis:

Reife Sporenketten von Streptomyces sindenensis sind im allgemeinen kurz. Sporen dieser Species sind bei Stärke-anorganischen Salzen-Agar nur spärlich vorhanden. Der Luft ausgesetzte Mycele dieser Species wer-

709886/0720

den an Glycerin-Asparagin-Agar etwas gebildet. Ein Stamm dieser Species kann D-Mannit assimilieren.

ii) Streptomyces xanthocidicus:

5

Aerial-Mycelia von *Streptomyces xanthocidicus* sind sowohl auf Glycerin-Asparagin-Agar als auch auf Hefe-Malzextrakt-Agar reichlich vorhanden. Einige Stämme der Species erzeugen Melanoidpigmente. Ein Stamm dieser Pilzart kann relativ stark Sucrose und Raffinose assimilieren.

10

iii) Streptomyces exfoliatus:

15

Aerial-Mycelia von *Streptomyces exfoliatus* werden auf Glycerin-Asparagin-Agar gebildet. Sporen der Pilzart sind sehr reichlich an Hefe-Malzextrakt-Agar. Ein Stamm dieser Species kann relativ stark Sucrose und Raffinose assimilieren. Fragmentbildung und Sporenbildung der Pilzart am Substrat-Mycel werden nicht beobachtet.

20

In Anbetracht der vorstehend mitgeteilten Untersuchungen und der Tatsache, daß der Stamm ATCC 31215 in der Lage ist, das neue antibiotische FR-900098 zu erzeugen, kann dieser Stamm als eine neue zum Genus der *Streptomyces* gehörende Pilzart angesehen werden, die als *Streptomyces rubellomurinus* bezeichnet wurde.

25

1)-2 Re: *Streptomyces rubellomurinus* Unterform *indigoferus* mit ATCC Nr. 31304:

30

Beim *Streptomyces rubellomurinus* Unterform *indigoferus* mit der ATCC Nr. 31304 wurden die folgenden morphologischen, Kultur- und physiologischen Eigenschaften festgestellt:

709886/0720

### 1. Morphologische Eigenschaften:

10 bis 14 Tage bei 27°C an Sucrose-Nitrat-Agar,  
Glycerin-Asparagin-Agar, Hefe-Malzextrakt-Agar, Hafer-  
5 mehl-Agar bzw. anorganische Salze-Stärke-Agar gezüch-  
tete Kulturen wurden mikroskopisch beobachtet.

#### (1) Sporophor-Morphologie:

Monopodiale Abzweigung;

10 Rectiflexibles

Sporenketten sind allgemein lang mit  
mehr als 10 Sporen pro Kette.

#### (2) Sporenoberfläche: glatt;

15

#### (3) Sporengröße: 0,4 - 0,9 x 1,0 - 1,6 µ;

#### (4) Im Substrat-Mycel tritt weder eine Fragmentbildung von Hyphen noch eine Bildung von Sporen auf.

20 Sporangium und Zoosporen werden nicht beobachtet.

### 2. Kultureigenschaften

Der Stamm zeigt bei Züchtung auf Medien, wie sie  
25 nachfolgend angegeben sind, bei 27°C für 10 Tage die  
folgenden Kultureigenschaften:

709886/0720

<u>Nedium</u>	<u>Aerial-Mycellium</u>	<u>vegetatives Wachstum</u>	<u>lösliches Pigment</u>
(1) Sucrose-Nitrat-Agar	weiß bis grau, sehr dünn pulverig	farblos, kleine Kolonien	ohne
(2) Glucose-Asparagin-Agar	rosa-grau, kurz baumwollartig	fahlgelb, kleine Kolonien	ohne oder Spuren von Gelb
(3) Glycerin-Asparagin-Agar	ohne	spärliches Wachstum	ohne
(4) Stärke-anorganische Salze-Agar	mausgrau bis rosa-grau kurz baumwollartig	fahlgelb bis fahl-gelblich-braun, kleine Kolonien	ohne oder Spuren von Gelb
(5) Tyrosin-Agar	ohne	spärliches Wachstum	ohne
(6) Nähr-Agar	ohne	spärliches Wachstum	ohne
(7) Hefe-Nalzeextrakt-Agar	weiß, dünn pulverig	fahlgelb bis fahl-gelblich-braun runzlicher Rand, Indigofarbe	ohne
(8) Hafermehl-Agar	rosa-grau, kurz baumwollartig	fahlgelb, kleine Kolonien	ohne
(9) Bennett-Agar	weiß bis rosa-grau pulverig	fahlgelb bis leicht indigofarben kleine Kolonien	ohne
(10) Glucose-Pepton-Gelatine-Agar	weiß bis rosa, kurz baumwollartig	farblos, schwaches Wachstum	ohne
(11) Pepton-Hefe-Eisen-Agar	ohne	farblos bis leicht indigofarben, schwaches Wachstum	ohne
(12) Milch	weiß, sehr dünn pulverig	fahlgelb, Oberflächen-ringwachstum	ohne oder Spuren

70918610720

3. Physiologische Eigenschaften

- (1) Wachstumstemperaturbereich (an Bennet-Agarschräg-  
kulturen):  
5 12 - 40°C, optimal : 27°C
- (2) Gelatineverflüssigung (an Glucose-Pepton-Gelatine-  
stich):  
negativ
- 10 (3) Hydrolyse von Stärke (an Stärke-anorganischen  
Salzen-Agar):  
stark hydrolysiert
- 15 (4) Koagulation und Peptonbildung bei Magermilch:  
Koagulation folgt einer schwachen Peptonbildung
- (5) Produktion von Melanoidpigment (an Tyrosin-Agar,  
Pepton-Hefe-Eisen-Agar und Trypton-Hefeextraktbrühe):  
20 negativ
- (6) "Muster" der Kohlenstoffquellenausnutzung  
(an Fridham-Gottlieb Agar):

25

KohlenstoffquelleWachstum

L-Arabinose

++

Cellulose

-

D-Fructose

+

30

D-Galactose

+

D-Glucose

+

Glycerin

+

35

Inosit

-

Lactose

-

709886/0720

- 59 -

	D-Maltose	+
	D-Mannit	-
	D-Mannose	-
5	Raffinose	-
	L-Rhamnose	-
	Salicin	-
	Stärke	+
10	Sucrose	-
	D-Xylose	+

15      Symbolbedeutung:

- + = positive Ausnutzung  
 - = keine Ausnutzung

20      Die obigen Ergebnisse von mikroskopischen und Kulturuntersuchungen besagen, daß der Stamm ATCC 31304 zum Genus der Streptomyces gehört. Demgemäß wurde dieser Mikroorganismus mit den veröffentlichten Beschreibungen von Streptomycesarten verglichen. Danach wird der Stamm

25      ATCC 31304 als von enger Ähnlichkeit mit den Streptomyces rubellomurinus der ATCC Nr. 31215 betrachtet. Es wurde jedoch gefunden, daß sich diese Species von dem Stamm ATCC 31304 hinsichtlich der Indigofarbe von vegetativem Mycel an Hefeextrakt enthaltenden Medien unterscheidet.

30      Als Ergebnis der Vergleiche wird der Stamm ATCC 31304 als Unterform der Streptomyces rubellomurinus betrachtet und als Streptomyces rubellomurinus Unterform indigoferus bezeichnet.

709886/0720

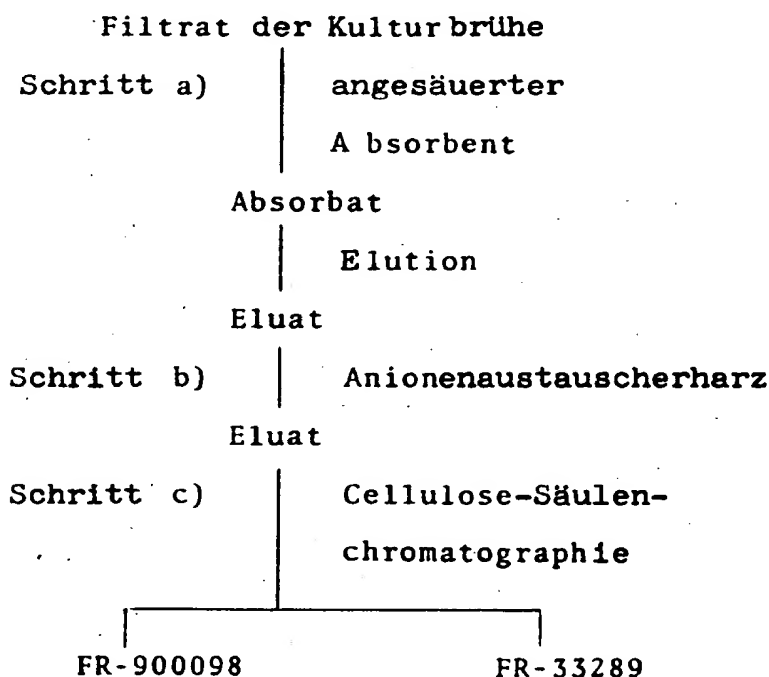


## (2) Re: Fermentation

Der Fermentationsprozeß zur Gewinnung des antibiotischen FR-900098 kann, wie oben erwähnt, in herkömmlicher Weise erfolgen, und die Isolierung des Antibiotikums kann ebenfalls mit üblichen Mitteln, wie erwähnt, erreicht werden.

Wie jedoch aus dem Nachfolgenden hervorgeht, wird bei der Anwendung von *Streptomyces rubellomurinus* Unterform *indigoferus* für die Gewinnung von antibiotischem FR-900098 außer diesem auch das Antibiotikum FR-33289 gleichzeitig in der Kulturbrühe gebildet.

Demgemäß können die beiden Antibiotika in herkömmlicher Weise (wie chromatographisch) abgetrennt werden. Nachfolgend wird ein Beispiel für ein Trennverfahren angegeben:



709886/0720

Re: Schritt a

5 Das Filtrat wird in herkömmlicher Weise zum Beispiel auf pH 2,8 angesäuert und die Lösung durch eine Säule mit einem geeigneten Absorptionsmittel wie Kohle geschickt. Die Elution erfolgt mit einem wasserhaltigen Lösungsmittel wie z.B. Methanol, Aceton usw..

Re: Schritt b

10 Das Eluat wird durch eine Säule mit einem Anionenaustauscherharz (z.B. DEAE-Sephadex, Duolite A-6 etc.) geleitet. Die Elution erfolgt beispielsweise mit wässriger Natriumchloridlösung (etwa 0,3 M) wässrigem Ammoniak  
15 (z.B. 0,2 M) und dergleichen. Die vorstehenden Operationen (Schritt a und b) werden vorteilhafterweise mehrere Male wiederholt.

Re: Schritt c

20 Das Eluat wird einer Säulenchromatographie unter Verwendung von Cellulose mit einem geeigneten Entwicklungsmittel (z.B. wässrigem Propanol usw.) unterworfen. Das antibiotische FR-900098 kann beispielsweise durch  
25 Entwicklung mit 75 %igem wässrigem Propanol und das FR-33289 durch Entwicklung mit 70 %igem wässrigem Propanol abgetrennt werden.

30 Das in der Kulturbrühe erzeugte oder aus dieser abgetrennte antibiotische FR-900098 kann in der freien Form, d.h. als FR-900098 per se isoliert werden und wenn die das antibiotische FR-900098 enthaltende Lösung bzw. das Konzentrat mit einem Alkalimetall oder Erdalkalimetall bzw. einer solchen Verbindung (z.B. Natrium-  
35 oder Kaliumhydroxid, Calciumcarbonat usw.) während der Prozesse wie z.B. Extraktion, Isolierung oder Reinigung

behandelt wird, kann das antibiotische FR-900098 in Form seines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalzes isoliert werden.

5 Das in der freien Form erhaltene antibiotische FR-900098 kann auch mit einer Base, wie einer anorganischen Base (z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Ammoniak usw.) oder einer organischen Base (z.B. Äthanolamin, Trimethylamin, Dicyclohexylamin usw.)  
10 in herkömmlicher Weise in ein Salz umgewandelt werden.

Das Salz des antibiotischen FR-900098 kann leicht durch Behandlung mit einer Säure, wie einer Mineralsäure (z.B. Salzsäure usw.), in herkömmlicher Weise in die  
15 freie Form umgewandelt werden.

(3) Re: Das antibiotische FR-900098

Das nach dem vorstehenden Verfahren erhaltene antibiotische FR-900098 hat als Mononatriumsalz die folgenden physikalischen und chemischen Eigenschaften:

(a) Elementaranalyse:

25 C: 27,74 %; H: 5,03 %; N: 6,66%  
(weitere: Phosphor und Sauerstoff)

(b) Fp: 193 - 194°C

(c) spezifische Rotation

30  $[\alpha]_D^{25} = 0$  (C=1,0; in Wasser)

(d) Ultraviolett-Absorptionsspektrum:

H<sub>2</sub>O oder 0,1n HCl

35  $\lambda_{\max}$  = Endabsorption

0,1n NaOH

$\lambda_{\max}$  = 230 nm (Stufe)  
1 %

(E 1 cm = 325)

709886/0720

## (e) Infrarot-Absorptionsspektrum:

KBr  
 $\nu_{\max}$  = 3450, 3400, 3350, 3100, 2930, 2800,  
 5 2420, 2320, 1615, 1570, 1495, 1450,  
 1420, 1370, 1310, 1280, 1240, 1220,  
 1200, 1180, 1160, 1090, 1080, 1050,  
 1040, 990, 980, 925, 910, 885, 810,  
 10 780, 760, 740, 710  $\text{cm}^{-1}$

## (f) Löslichkeit:

sehr löslich: in Wasser, Methanol  
 15 wenig löslich: in Aceton, Propanol;  
 unlöslich: in Äthylacetat, Chloroform,  
 Benzol.

## (g) Farbreaktion:

20 positiv: bei Reaktion mit Ferrichlorid,  
 Kaliumpermanganat und Jod-Dampf.  
 negativ: Ninhydrinreaktion und Molish's Reaktion.

## (h) Form und Farbe der Kristalle:

25 farblose Prismen (umkristallisiert aus einer Mi-  
 schung von Methanol und Aceton)

## (i) Dünnschichtchromatographie:

Träger: Eastman chromatogram Sheet Cellulose <sup>®</sup>  
 Nr. 13254 (der East n Kodak Co.)

30

<u>Entwicklungsmittel</u>	<u>Rf-Wert</u>
75%iger wäss. Propanol	0,5
n-Butanol, gesättigt mit Wasser	0
70%iges wäss. Acetonitril	0,4

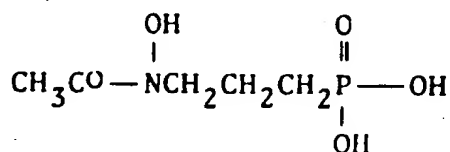
35

709886/0720

An Hand der vorstehenden physikalischen und chemischen Eigenschaften und der Ergebnisse weiterer Untersuchungen zur Aufklärung der chemischen Struktur wurde dem antibiotischen FR-900098 die folgende Struktur zugeschrieben:

5

10



[3-(N-Acetyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsäure]

709886/0720

- 65 -

(II) Herstellung der Verbindung (I''), bei der  $R^1_a$  durch Formyl und A' durch  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  gebildet wird, also von 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure (nachfolgend als FR-31705 bezeichnet) und/oder  
5 der Verbindung (I''), bei der  $R^1_a$  durch Formyl und A' durch trans-1-Propenylen gebildet wird, also von 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure (nachfolgend als FR-900136 bezeichnet).

10 Das Antibiotikum FR-31705 und/oder das Antibiotikum FR-900136 können durch einen Fermentationsprozeß mit einem zum Genus der Streptomyces wie Streptomyces lavendulae gehörenden, antibiotisches FR-31705 und/oder  
15 antibiotisches FR-900136 erzeugenden Stamm in einem Nährmedium erhalten werden.

(1) Re: Der Mikroorganismus

Für die Erzeugung der neuen Antibiotika FR-31705 und/oder FR-900136 ist ein aus einer bei der Stadt  
20 Fukue, Präfektur Nagasaki, Japan, gesammelten Bodenprobe neuerlich isolierter Stamm von Streptomyces lavendulae brauchbar. Eine Kultur des lebenden Organismus' wurde beim American Type Culture Collection unter der ATCC-Nr. 31279 und beim Fermentation Research Institute,  
25 Agency of Industrial Science and Technology, Japan unter der Nr. 3808 hinterlegt.

Es ist zu bemerken, daß die Erzeugung von FR-31705 und FR-900136 nicht auf die Anwendung des hier speziell  
30 beschriebenen Mikroorganismus beschränkt ist, der lediglich zu Illustrationszwecken angegeben wird. D.h. eine künstliche oder eine natürliche Mutante können ebenfalls benutzt werden. Eine solche künstliche Mutante ist von dem hier beschriebenen Mikroorganismus auf  
35 konventionelle Weise, wie oben erwähnt, erhältlich.

709886/0720

- 66 -

1) Mikrobiologische Eigenschaften

Der *Streptomyces lavendulae* ATCC 31279 hat die folgenden morphologischen, Kultur- und physiologischen Eigenschaften:

1. Morphologische Eigenschaften:

Die Morphologie der Kultur wurde mikroskopisch untersucht unter Beobachtung des Mycel-Wachstums an Glycerin-Asparagin-Agar, Hefe-Malzextrakt-Agar, Hafermehl-Agar bzw. anorganischen Salzen-Stärke-Agar.

- (1) Typ der Abzweigung von sporenbildenden Hyphen:  
monopodiale Abzweigung
- (2) Form der sporenbildenden Hyphen:  
retinaculiaperti: offene Schleife, Haken  
und gelegentlich Rektus und Spirale
- (3) Sporenzahl:  
10 - 50 Sporen
- (4) Oberfläche und Größe der Sporen:  
glatt; 0,5 - 1,2 x 1,4 - 2,0  $\mu$
- (5) Existenz von Zoosporen:  
nicht beobachtet
- (6) Existenz von Sporangium:  
nicht beobachtet
- (7) Bildung von Sporen:  
am der Luft ausgesetzten Mycel
- (8) Fragmentbildung beim Substrat-Mycel:  
nicht beobachtet

2. Kultureigenschaften:

Bei der Züchtung auf den nachfolgend angegebenen Medien bei 30°C für 10 bis 14 Tage zeigte der Stamm die folgenden Kultureigenschaften:

709886/0720

<u>Medium</u>	<u>aeriales Mycel</u>	<u>vegetatives Wachstum</u>	<u>lösliches Pigment</u>
(1) Sucrose-Nitrat-Agar	dünn, weiß, kurz, baumwollartig	farblos, kleine Kolonien	ohne
(2) Glucose-Asparagin-Agar	weiß, kurz, baumwollartig	fahlgelb, kleine Kolonien	ohne
(3) Glycerin-Asparagin-Agar	rosa-grau, kurz, baumwollartig	farblos-cremefarben, kleine Kolonien	ohne
(4) Stärke-anorganische Salze-Agar	rosa-grau, kurz, baumwollartig	fahlgelb, kleine Kolonien	ohne
(5) Tyrosin-Agar	dünn, weiß, pulverähnlich	farblos, kleine Kolonien	ohne
(6) Nähr-Agar	ohne	cremefarben, runzlige Kolonien	schwach braun
(7) Hefe-Malzextrakt-Agar	rosa-grau, kurz, baumwollartig	gelbbraun, runzlige Kolonien	Spuren
(8) Hafermehl-Agar	rosa-grau, kurz, baumwollartig	fahlgelb, kleine Kolonien	ohne
(9) Glucose-Pepton-Gelatinierungsstich	weiß, pulverähnlich	gelbbraun, Oberflächenwachstum	braun
(10) Milch	ohne	cremefarben, Ring	ohne
(11) Pepton-Hefe-Eisen-Agar	ohne	farblos, runzlige Kolonien	braun-schwarz

67.

709886/0720



- 68 -

### 3. Physiologische Eigenschaften:

(1) Wachstumstemperaturbereich (an Bennett-Agar):

12 - 40°C, optimal: 26°C

(2) Gelatineverflüssigung an Glucose-Pepton-Gelatine-  
stich (stab) :

negativ

(3) Hydrolyse von Stärke (an Stärke-anorganischen  
Salzen-Agar):

positiv

(4) Koagulation und Peptonbildung bei Magermilch:

Koagulation: negativ

Peptonbildung: langsame Peptonisierung

(5) Bildung von Melanoid-pigment:

(a) positiv an Pepton-Hefe-Eisen-Agar

(b) negativ an Tyrosin-Agar

(6) Verteilung der Ausnutzung von C-Quellen (an Pridham-  
Gottlieb Agar)

#### Kohlenstoffquelle

#### Wachstum

L-Arabinose

-

Cellulose

-

D-Fructose

-

D-Glucose

+

D-Galactose

+

Inosit

-

D-Mannose

±

D-Mannit

-

L-Rhamnose

-

Raffinose

-

709886/0720

- 69 -

Sucrose	-
Salicin	+
D-Xylose	-

5

Bedeutung der Symbole: + : gute Ausnutzung; ± : zweifelhafte Ausnutzung; - : keine Ausnutzung.

10

Die obigen mikrobiologischen Eigenschaften besagen, daß der Stamm ATCC 31279 zum Genus der Streptomyces gehört. Als Ergebnis einer Überprüfung der Stämme auf Eigenschaften der vorstehend genannten Art in der Literatur: "Bergey's Manual of Determinative Bacteriology" 8.Auflage (1975), "The Actinomycetes" Bd.II (1961) von S.A. Waksman und "The International Streptomyces Project Reports" von E.B. Shirling und D.Gottlieb (siehe auch International Journal of Systematic Bacteriology Bd.18, Seiten 69 - 189 und 279 - 392 (1968), Bd.19, Seiten 391 - 512 (1969) und Bd.22, Seiten 265 - 394 (1972)), wurde festgestellt, daß die mikrobiologischen Eigenschaften des Stamms ATCC 31279 mit denjenigen von Streptomyces lavendulae identisch sind.

25

Diese Beobachtung wurde auch durch Vergleich der mikrobiologischen Eigenschaften des Stamms ATCC 31279 mit denjenigen einer Typ-Kultur von Streptomyces lavendulae IAM 0009 bestätigt.

30

Aufgrund der Ergebnisse obiger Untersuchungen wurde der Stamm als Streptomyces lavendulae bezeichnet.

#### (2) Re: Fermentation:

35

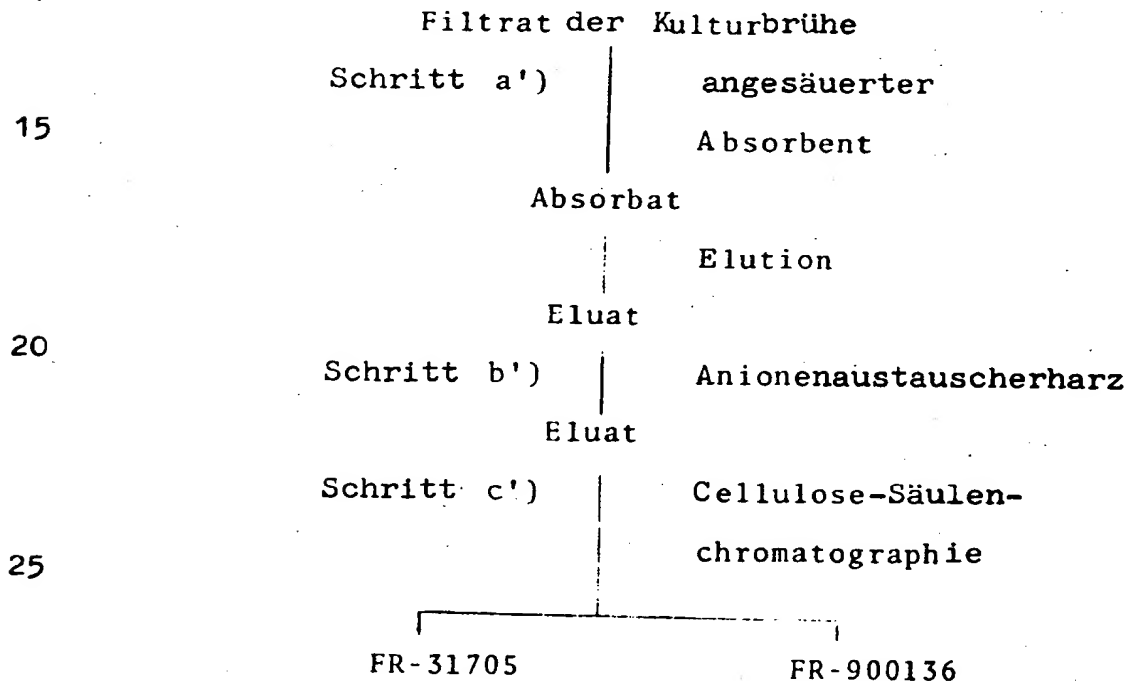
Die Fermentation zur Herstellung des antibiotischen FR-31705 und des antibiotischen FR-900136 kann nach herkömmlichen Verfahren, wie oben erwähnt, durchgeführt

709886/0720

- 70 -

werden und die Isolierung dieser Antibiotika kann ebenfalls grundsätzlich nach herkömmlichen Methoden, wie oben erwähnt, erfolgen.

- 5        Wie erwähnt wurde, enthält die Kulturbrühe sowohl das antibiotische FR-31705 als auch das antibiotische FR-900136 und demgemäß können diese beiden Antibiotika in herkömmlicher Weise, wie durch Chromatographie, getrennt werden. Nachfolgend wird als Beispiel eine Trennmethode skizziert:
- 10



30        Re: Schritt a'

Das Filtrat der Kulturbrühe wurde in herkömmlicher Weise (z.B. auf pH 2,0) angesäuert und die Lösung durch eine Säule eines geeigneten Adsorptionsmittels, wie Kohle, geschickt. Die Elution erfolgte mit einem wässrigen Lösungsmittel (z.B. Methanol, Aceton usw.).

35

709886/0720

- 71 -

## Re: Schritt b'

Das Eluat wurde durch eine Säule eines Anionenaustauscherharzes (z.B. DEAE-Sephadex, Duolite A-6 usw.) geleitet; die Elution erfolgte z.B. mit wässriger Natriumchloridlösung (z.B. 0,3 M) und wässrigem Ammoniak (z.B. 0,2 n).

## Re: Schritt c'

Das Eluat wurde einer Säulenchromatographie an Cellulose unterworfen unter Verwendung eines geeigneten Entwicklungsmittels (z.B. von wässrigem Propanol usw.). FR-31705 kann z.B. durch Entwicklung mit 97 %igem wässrigem Propanol abgetrennt werden und FR-900136 durch Entwicklung mit 95 %igem wässrigem Propanol.

Die in der Kulturbrühe erzeugten oder aus der Kulturbrühe abgesonderten Antibiotika FR-31705 und FR-900136 können in freier Form, d.h. FR-31705 per se isoliert werden. Ferner können diese Antibiotika auch in Form ihrer Alkali- oder Erdalkalimetallsalze durch Behandlung einer die Antibiotika enthaltenden Lösung mit Alkali oder Erdalkali (z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Calciumcarbonat usw.) während der Prozesse z.B. der Extraktion, Isolierung oder Reinigung isoliert werden.

Die Antibiotika können auch in ihrer freien Form mit Basen wie anorganischen Basen (z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Ammoniak usw.) oder organischen Basen (z.B. Äthanolamin, Trimethylamin, Dicyclohexylamin usw.) in herkömmlicher Weise in ihre Salze umgewandelt werden.

Die Salze dieser Antibiotika können leicht in die freie Form umgewandelt werden, indem man sie mit einer Säure wie z.B. einer Mineralsäure (z.B. Salzsäure usw.) in herkömmlicher Weise behandelt.

709886/0720

- 72 -

(3) Re: Die Antibiotika FR-31705 und FR-900136

(3) - 1 Das Antibiotikum FR-31705

Dieses nach dem vorstehenden Verfahren erhaltene  
Antibiotikum hat als Monokaliumsalz die folgenden physi-  
kalischen und chemischen Eigenschaften:

(a) Elementaranalyse

C: 21,62 %; H: 4,07 %; N: 6,36 %;

K: 17,99 %.

(b) Fp : 202 - 204°C (Zers.)

(c) IR-Absorptionsspektrum:

(Nujol)

$\nu_{\max}$  = 2950, 2925, 2850, 2550, 2380, 1650,  
1460, 1410, 1395, 1375, 1320, 1300,  
1260, 1220, 1190, 1150, 1120, 940,  
890, 810, 785, 700  $\text{cm}^{-1}$

(d) NMR-Spektrum

 $\delta(\text{ppm})$  in  $\text{D}_2\text{O}$ 

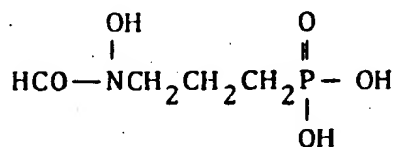
1,25 - 2,3 (4H; m); 3,65 (2H; t; J=6Hz);

8,00 (s)

} 1H

8,35 (s)

Anhand der obigen physikalischen und chemischen  
Eigenschaften sowie von Ergebnissen weiterer Untersuchungen  
zur Identifizierung der chemischen Struktur wurde dem  
Antibiotikum FR-31705 die folgende Formel zugeschrieben:



[3-(N-Formyl-N-hydroxyamino)propylphosphonsäure]

709886/0720

- 73 -

## (3) - 2 Das Antibiotikum FR-900136

Dieses nach dem obigen Verfahren erhaltene Antibiotikum FR-900136 hat als Monokaliumsalz die folgenden physikalischen und chemischen Eigenschaften:

5

## (a) Elementaranalyse:

C: 21,32 %; H: 3,26 %; N: 6,00 %

H<sub>2</sub>O: 1,49 %

(b) Fp : 178 - 180°C (Zers.)

10

## (c) IR-Absorptionsspektrum:

(Nujol)

$\nu_{\max}$  = 2960, 2930, 2870, 2600, 2350,  
1660, 1530, 1460, 1440, 1400,  
1380, 1365, 1290, 1250, 1180,  
1125, 1070, 1010, 980, 960,  
950, 890, 830, 780, 700 cm<sup>-1</sup>

15

## (d) NMR-Spektrum

20

 $\delta$  (ppm) in D<sub>2</sub>O

4,30 (2H; m); 6,01 (1H; m); 6,38 (1H; m);

8,02 (s)

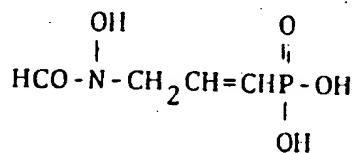
} 1H

8,38 (s)

25

Anhand der obigen physikalischen und chemischen Eigenschaften und von Ergebnissen weiterer Untersuchungen zur Aufklärung der chemischen Struktur wird dem Antibiotikum FR-900136 die folgende Formel zugeschrieben:

30



35

[3-(N-Formyl-N-hydroxyamino)-trans-1-propenylphosphonsäure]

709886/0720

2733658

- 74 -

(III) Herstellung der Verbindung (I"), bei der  
R<sub>a</sub><sup>1'</sup> = Acetyl und  $\text{A}' = -\text{CH}_2-\overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-$  ist,  
d.h. von 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropyl-  
phosphonsäure (nachfolgend als FR-33289 bezeichnet):

Das Antibiotikum FR-33289 kann durch einen Fer-  
mentationsprozeß mit einem antibiotisches FR-33289 er-  
zeugenden, zum Genus Streptomyces wie Streptomyces ru-  
bellomurinus, Unterform indigoferus gehörenden Stamm in  
einem Nährmedium erhalten werden.

(1) Re: Der Mikroorganismus

Als bevorzugter Mikroorganismus für die Gewinnung  
des neuen Antibiotikums FR-33289 kann als Beispiel  
Strptomyces rubellomurinus, Unterform indigoferus ATCC  
31304 benutzt werden. Die mikrobiologische Eigenart  
dieses Stammes wurde bereits weiter oben angegeben.

Ferner ist zu bemerken, daß der Streptomyces ru-  
bellomurinus, Unterform indigoferus ATCC 31304 zugleich  
sowohl das Antibiotikum FR-900098 als auch das Anti-  
biotikum FR-33289 in einer Kulturbrühe, wie oben ange-  
geben, erzeugen kann.

(2) Re: Die Fermentation

Die Fermentation zur Gewinnung des Antibiotikums  
FR-33289 kann in herkömmlicher Weise, wie oben erwähnt,  
erfolgen und die Isolierung desselben kann ebenfalls  
grundsätzlich mit bekannten Mitteln, wie oben angegeben,  
erreicht werden.

Wie bereits erwähnt wurde, enthält die Kulturbrühe  
sowohl das Antibiotikum FR-900098 als auch das Anti-  
biotikum FR-33289 und demgemäß können diese beiden  
Antibiotika daraus abgetrennt werden.

709886/0720

2733658

- 75 -

Bevorzugte Trennoperationen entsprechen den oben erwähnten.

(3) Re: Das Antibiotikum FR-33289

5 Das nach dem oben erwähnten Verfahren erhaltene Antibiotikum FR-33289 hat als Mononatriumsalz die folgenden physikalischen und chemischen Eigenschaften:

(a) Infrarot- Absorptionsspektrum:

10

KBr  
 $\nu_{\max} = 3300, 2900, 2400, 1740, 1620,$   
 $1420, 1240, 1140, 1040, 900 \text{ cm}^{-1}$

(b) NMR-Spektrum

15

$\delta(\text{ppm})$  in  $\text{D}_2\text{O}$

1,88 (2H; d,d;  $J=6$  & 18Hz),

2,16 (3H; s);

3,66 - 3,9 (2H; m);

20

4,30 (1H; m)

(c) Farbreaktion :

positiv : Reaktion mit Ferrichlorid,  
 Kaliumpermanganat und Jod-Dampf

25

(d) Dünnschichtchromatographie:

Träger : Eastman chromatogramm Sheet  
 Cellulose <sup>®</sup> Nr.13254 (der East-  
 man Kodak Co.)

30

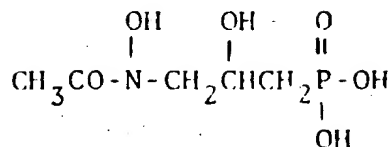
Entwicklungsmittel	$R_f$
60 %iger wäss.Propanol	0,6

35 Anhand der obigen Daten und chemischen Eigenschaften sowie Ergebnisse weiterer Untersuchungen zur Aufklärung der chemischen Struktur kann dem Antibiotikum FR-33289 die folgende Struktur zugeschrieben werden:

709886/0720



- 76 -



5 [3-(N-Acetyl-N-hydroxyamino)-2-hydroxypropylphosphon säure]

Biologische Eigenschaften der Hydroxylaminohydrocarbyl-  
phosphonsäurederivate

10 Antimikrobielle Wirksamkeit:

Die vorliegenden Verbindungen, d.h. die Hydroxyl-  
 aminohydrocarbylphosphonsäurederivate (I) und Ester der-  
 selben an der Phosphonogruppe sowie Salze derselben  
 15 zeigen eine starke antibakterielle Wirksamkeit gegenüber  
 pathogenen Mikroorganismen wie grampositiven und gram-  
 negativen Bakterien einschließlich der Genera Bacillus,  
Sarcina, Escherichia, Proteus, Salmonella, Pseudomonas,  
Shigella und Enterobacter. Demgemäß sind die erfindungs-  
 20 gemäßen Verbindungen für die Behandlung von Infektions-  
 krankheiten brauchbar, die durch solche pathogenen Bak-  
 terien bei Mensch oder Tier hervorgerufen werden. Zum  
 Zwecke der Veranschaulichung werden die biologischen  
 Eigenschaften von einigen repräsentativen Verbindungen  
 25 (I) nachfolgend beschrieben.

1. 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-  
 mononatriumsalz:

Minimale inhibierende Konzentration (MIC) :

30 Die MIC-Bestimmung erfolgte nach der üblichen Me-  
 thode der Agar-Verdünnungsreihen unter Anwendung eines  
 Nähr-Agars, der 20 Stunden lang bei 37°C inkubiert wurde.  
 Die MIC-Werte werden als minimale Konzentration des Mono-  
 natriumsalzes von 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propyl-  
 35 phosphonsäure (µg/ml) angegeben, die das Wachstum der  
 Mikroorganismen hemmt. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

709886/0720

2733658

- 77 -

	<u>Test-Mikroorganismen</u>	<u>M.I.C. (µg/ml )</u>
	Staphylococcus aureus FDA209P JC-1	> 1000
	Bacillus subtilis ATCC6633	125
5	Sarcina lutea PCI 1001	8
	Escherichia coli NIHJ JC-2	63
	Escherichia coli 1341-29	32
10	Klebsiella pneumoniae NCTC 418	500
	Proteus vulgaris IAM 1025	125
	Proteus mirabilis 1	> 1000
	Proteus morganii 30	> 1000
15	Proteus rettgeri 15	63
	Pseudomonas aeruginosa IAM 1095	250
	Salmonella typhi T-287	2
	Shigella flexneri IaEW8	8
20	Serratia marcescens 5	250
	Citrobacter freundii 20	500
	Enterobacter aerogenes 10	32
25	Enterobacter cloacae 25	63

Schutzwirkung beim Versuch mit infizierten Mäusen:

Die Wirksamkeit von 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz in vivo gegenüber Escherichia coli wurde unter Heranziehung von 20 bis 25 g schweren männlichen Mäusen vom ICR-Stamm getestet. Zwei Gruppen von je 4 Mäusen wurden vor dem Test 24 Stunden lang nüchtern gehalten.

Eine Suspension von pathogenen Bakterien, Escherichia coli, Stamm Nr. 1341-29 in 2,5 %iger wässriger Mucin-Lösung (0,5 ml) wurde intraperitoneal jeweils allen Mäusen

709886/0720

- 78 -

injiziert (Infekt-Dosis:  $1 \times 10^6$  lebende Zellen/Maus), wobei eine Gruppe für die Prüfung der Schutzwirkung und die andere zu Kontrollzwecken diente.

5 Eine Stunde nach der Infektion wurde jeder Maus der Verbindungstestgruppe subkutan 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz (4 mg) in 0,5 ml Wasser injiziert, während die Mäuse der Kontrollgruppe nicht mit dem Antibiotikum behandelt wurden.

10

Die Tiere beider Gruppen wurden eine Woche lang auf Todes- und Überlebensfälle untersucht: Alle Mäuse der Verbindungstestgruppe überlebten, während auf der anderen Seite alle Mäuse der Kontrollgruppe starben.

15

#### Akute Toxizität

Eine Lösung von Na-3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonat in Wasser (0,5 ml) wurde jeder von 5 Mäusen in einer Dosis von 5 g/kg Maus intravenös injiziert. Die Ergebnisse aller Prüfungen innerhalb von 20 10 Tagen nach der Verabreichung waren normal.

#### Hypolipidämische Aktivität:

Die erfindungsgemäßen Verbindungen(I) zeigen auch hypolipidämische Wirkungen wie eine hypocholesterolämische Aktivität und sind als therapeutisches Mittel bei der Behandlung von Hyperlipämie brauchbar. 25

So zeigte z.B. die 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure nahezu das gleiche Niveau einer hypocholesterolämischen Aktivität wie das bekannte "Clofibrate", wie anhand von Untersuchungen mit Wistar-Ratten gefunden wurde, denen eine hoch fetthaltige Ernährung mit Cholesterin verabreicht wurde. 30

35

709886/0720

2733658

- 79 -

2. 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphon-  
säure-monoammoniumsalz:

Minimale inhibierende Konzentration (MIC):

Die MIC-Werte wurden durch übliche Agar-Verdünnungs-  
5 reihen (Impfung mit  $10^6$  Zellen/ml) unter Verwendung eines  
Nähr-Agars, der 20 Stunden lang bei  $37^\circ\text{C}$  inkubiert wurde,  
ermittelt. Die MIC-Werte geben die minimale Konzentration  
an 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mono-  
ammoniumsalz (in  $\mu\text{g/ml}$ ) an, die das Mikroorganismen-  
10 Wachstum hemmt. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

	<u>Test-Mikroorganismen</u>	<u>M.I.C. (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</u>
	Staphylococcus aureus FDA209P JC-1	> 800
	Bacillus subtilis ATCC6633	6,25
15	Sarcina lutea PCI 1001	$\leq$ 0,1
	Escherichia coli NIHJ JC-2	200
	Escherichia coli 1341-18(R)	12,5
20	Klebsiella pneumoniae NCTC 418	100
	Proteus vulgaris IAM 1025	3,13
	Proteus mirabilis 1432-75	6,25
	Proteus morganii 1433-2	> 800
25	Proteus rettgeri 1434-3	1,56
	Proteus inconstans 1436-21	3,13
	Pseudomonas aeruginosa IAM 1095	0,78
	Salmonella enteritidis 1891	0,39
30	Salmonella typhi 0-901	0,39
	Salmonella paratyphi A-1015	12,5
	Salmonella typhimurium 1406	25
	Shigella flexneri IaEW8	12,5
35	Shigella sonnei I EW33	100
	Serratia marcescens 1421-4	100

709886/0720

- 80 -

2733658

Citrobacter freundii 1381-3	3,13
Enterobacter aerogenes 1402-10	6,25
Enterobacter cloacae 1401-4	6,25

5

Schutzwirkung bei experimentellen Infektionen  
bei Mäusen:

(a) Testverbindung:

10

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphon-  
säure-monoammoniumsalz.

(b) Versuchstiere:

4 Wochen alte männliche Mäuse der ICR-Rasse  
von  $24 \pm 1$  g Gewicht; jede Gruppe bestand aus  
8 Tieren.

15

(c) Testverfahren:

Eine vorgeschriebene Menge pathogener Bak-  
terien (suspendiert in 5 %iger wässriger  
Mucinlösung (0,5 ml)) wurde den Versuchs-  
tieren intraperitoneal injiziert.

20

Danach wurde die obige Testverbindung in Wasser  
(0,25 ml) jedem der Versuchstiere subkutan dreimal nach  
0, 1 bzw. 3 Stunden oder oral einmal 1 Stunde nach der  
Infektion mit pathogenen Keimen verabreicht.

25

Alle Versuchstiere wurden eine Woche lang auf Todes-  
und Überlebensfälle überprüft und die  $ED_{50}$ -Werte nach  
der "probit method" ermittelt. Die erhaltenen Ergebnisse  
sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

30

35

709886/0720

- 81 -

	pathogene Bakterien	eingearpfte le- bende Zellen pro Maus	ED <sub>50</sub> (mg/Maus )	
			subcutan verabreicht	oral verabreicht
5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 1101-76	$1,2 \times 10^6$	0,228	0,280
	<i>Escherichia coli</i> 1341-67	$6,9 \times 10^7$	0,167	2,559
10	<i>Proteus mirabilis</i> 1432-75	$8,0 \times 10^7$	0,236	4,331

15

## Akute Toxizität

## (a) Testverbindung:

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphon-  
säure-mononatriumsalz.

20

## (b) Versuchstiere:

Männliche und weibliche Mäuse der ICR-Rasse  
im Alter von 6 Wochen;

## (c) Beobachtungsdauer:

1 Woche;

25

## (d) Berechnungsmethode:

Litchfield-Wilcoxon Methode

	Tier	Geschlecht	LD <sub>50</sub> (mg/kg )	
			oral verabreicht	subcutan verabreicht
30	Maus	männlich	> 11 000	8 050
		weiblich	> 11 000	8 270
35	Ratte	männlich	> 11 000	8 000

709886/0720

3. 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure-monokaliumsalz:

Minimale inhibierende Konzentration (MIC):

Die MIC-Werte wurden nach der üblichen Methode der Agar-Verdünnungsreihen (Impfung mit  $10^5$  Zellen/ml) mit einem Nähr-Agar ermittelt, der 18 Stunden lang bei  $37^\circ\text{C}$  inkubiert wurde. Die MIC-Werte geben die minimale Konzentration an 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure-monokaliumsalz ( $\mu\text{g/ml}$ ) an, die das Mikroorganismen-Wachstum inhibiert. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

	<u>Test-Mikroorganismen</u>	<u>M.I.C. (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</u>
15	Staphylococcus aureus FDA209PJC-1	> 100
	Bacillus subtilis ATCC6633	6,25
	Sarcina lutea PCI 1001	0,2
	Escherichia coli 1341-18(R <sup>+</sup> )	25
20	Klebsiella pneumoniae NCTC 418	100
	Proteus vulgaris IAM 1025	1,56
	Proteus mirabilis 1432-75	0,39
	Proteus morganii 1433-2	> 100
25	Proteus rettgeri 1434-3	6,25
	Proteus inconstans 1436-21	25
	Pseudomonas aeruginosa IAM 1095	1,56
	Salmonella enteritidis 1891	6,25
30	Salmonella typhi 0-901	0,78
	Salmonella paratyphi A-1015	25
	Salmonella typhimurium 1406	12,5
35	Shigella flexneri IaEW8	50
	Shigella sonnei I EW33	25

709886/0720

2733658

- 83 -

	Serratia marcescens 1421-4	> 100
	Citrobacter freundii 1381-3	12,5
	Enterobacter aerogenes 1402-10	50
5	Enterobacter cloacae 1401-4	12,5

Hydroxylaminocarbylphosphonsäurederivate auf-  
weisende pharmazeutische Mittel

- 10 Die erfindungsgemäßen Hydroxylaminohydrocarbyl-  
phosphonsäurederivate sowie deren Ester an der Phos-  
phonogruppe und pharmazeutisch akzeptablen Salze der-  
selben können für die Verabreichung in irgendeiner ge-  
eigneten Weise analog zu bekannten Antibiotika (gemischt  
15 mit einem nicht toxischen pharmazeutisch akzeptablen  
Träger) zubereitet werden.

- Zu pharmazeutisch akzeptablen Salzen der Ver-  
bindungen gehören Salze anorganischer oder organischer  
20 Basen wie Natriumsalz, Kaliumsalz, Calciumsalz, Ammoni-  
umsalz, Äthanolaminsalz, Triäthylaminsalz, Dicyclohexyl-  
aminsalz u.dgl. sowie Salze mit anorganischen oder or-  
ganischen Säuren wie Hydrochlorid, Sulfat, Citrat,  
Maleat, Fumarat, Tartrat, p-Toluolsulfonat u.dgl. und  
25 ferner Salze mit einer Aminosäure wie Argininsalz,  
Asparaginsäuresalz, Glutaminsäuresalz u.dgl.

- D.h., die antimikrobiellen Mittel können in Form  
von pharmazeutischen Präparaten wie z.B. in fester,  
30 halbfester oder flüssiger Form angewandt werden, die  
eine aktive erfindungsgemäße Verbindung, gemischt mit  
einem pharmazeutischen organischen oder anorganischen  
Träger oder Exzipienten, enthalten, der für äußere,  
innere oder parenterale Anwendungen geeignet ist. Der  
35 Wirkstoff kann z.B. mit üblichen nicht-toxischen, pharma-  
zeutisch akzeptablen Trägern für Tabletten, Pillen,  
Kapseln, Suppositorien, Lösungen, Emulsionen, Sus-  
pensionen und irgendwelche anderen geeigneten Ge-

709886/0720



brauchsformen komponentiert werden. Zu den anwendbaren Trägern gehören Wasser, Glucose, Lactose, Akaziengummi, Gelatine, Mannit, Stärkepaste, Magnesiumtrisilicat, Talkum, Maisstärke, Keratin, kolloidale Kieselsäure, Kartoffelstärke, Harnstoff und andere für die Erzeugung von Präparaten geeignete Träger in fester, halbfester oder flüssiger Form und zusätzlich Hilfs-, Stabilisierungs-, Eindick- und Färbemittel sowie Duft- oder Aromastoffe. Die antimikrobiellen Mittel können auch Konservierungsmittel oder bakteriostatische Mittel enthalten, wodurch der Wirkstoff in dem gewünschten Präparat in seiner Aktivität stabil gehalten wird. Die aktive erfindungsgemäße Verbindung bzw. die Verbindungen sind in den antimikrobiellen Mitteln in einer ausreichenden Menge zur Herbeiführung der gewünschten therapeutischen Wirkungen auf den Bakterieninfektionsprozeß oder -zustand enthalten.

Für die Applikation beim Menschen wird die intravenöse, intramuskuläre oder orale Verabreichung bevorzugt. Obgleich die Dosierung oder therapeutisch wirksame Menge der erfindungsgemäßen Verbindungen vom Alter und Zustand der einzelnen zu behandelnden Patienten abhängt und damit variiert, wird allgemein eine tägliche Dosis von etwa 2 bis 100 mg Wirkstoff pro kg Körpergewicht von Mensch oder Tier zur Behandlung von Erkrankungen verabreicht und eine mittlere Einzeldosis von etwa 50 mg, 100 mg, 200 mg und 500 mg ist allgemein verabreichbar.

### 30 Herstellung der Ausgangsverbindungen

Bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) sowie der Ester und Salze derselben anzuwendende Ausgangsverbindungen können durch folgende Verfahrenswesen erhalten werden:

#### 1. Herstellung der Ausgangsverbindung (II)

709886/0720

- 85 -

- (1) Bildung von C-N Bindungen;
2. Herstellung der Ausgangsverbindung (IV)
  - (1) Bildung von C-P Bindungen
  - (2) Halogenierung (I)
  - 5 (3) Dehydrohalogenierung
  - (4) Halogenierung (II);
3. Herstellung der Ausgangsverbindung (V)
  - (1) O-Aralkylierung;
  - (2) Acylierung;
- 10 4. Herstellung der Ausgangsverbindung (VII)
  - (1) Bildung von C-N Bindungen

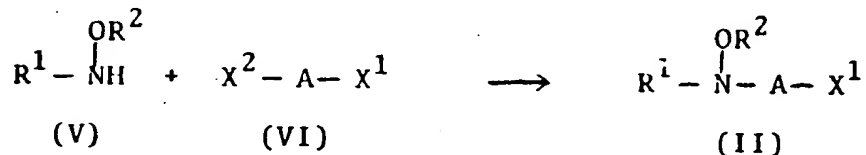
Alle diese Verfahrensweisen werden nachfolgend beschrieben.

15

1. Herstellung der Ausgangsverbindung (II)
  - (1) Bildung von C-N Bindungen

Die Umsetzung dieser Verfahrensweise kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:

20



25

wobei  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  und A jeweils die bereits angegebene Bedeutung haben.

30

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (II) durch Umsetzung der Verbindung (V) mit der Verbindung (VI) erhalten werden. Zu den Ausgangsmaterialien (V) gehören bekannte und neue Verbindungen. Die bekannten Verbindungen, wie z.B. N-Benzyl-oxy-p-toluolsulfonamid, werden nach der im Bulletin of the Chemical Society of Japan, Bd. 45 (1972) Seite 1462 angegebenen Verfahrensweise hergestellt und

35

die anderen neuen Verbindungen können ebenfalls in dazu

709886/0720

- 86 -

ähnlicher Weise erhalten werden.

Die Umsetzung erfolgt üblicherweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Propanol, Benzol, Toluol, Pyridin, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid usw. und üblicherweise bei Zimmertemperatur oder unter Erwärmung.

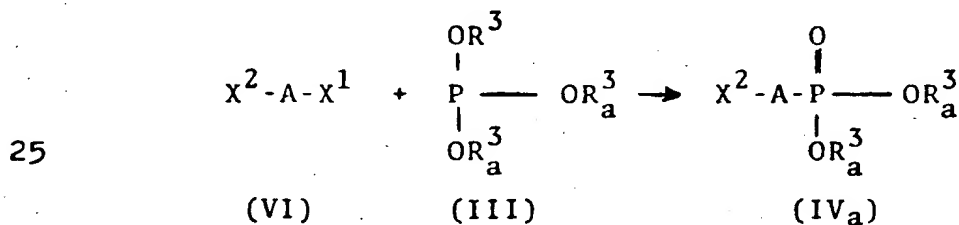
Die Reaktion kann vorzugsweise in Gegenwart von einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt werden; bevorzugte Beispiele für diese sind die gleichen, wie sie bei der Erläuterung des Verfahrens I (1) zur Erzeugung der gewünschten Verbindung (I) angegeben wurden.

Das Reaktionsprodukt kann in herkömmlicher Weise gereinigt und isoliert werden.

## 2. Herstellung der Ausgangsverbindung (IV)

### (1) Bildung von C-P Bindungen

Die Umsetzung gemäß dieser Verfahrensweise kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



wobei  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}_a^3$ ,  $\text{X}^1$ ,  $\text{X}^2$  und A die bereits angegebene Bedeutung haben.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (IVa) durch Umsetzung der Verbindung (VI) mit der Verbindung (III) erhalten werden. Diese Umsetzung kann in einem Lösungsmittel oder ohne Lösungsmittel erfolgen. Zu bevorzugten Beispielen für Lösungsmittel gehören Methanol, Äthanol, Propanol, Benzol, Toluol, Hexan, Pyridin, Di-

709886/0720

- 87 -

methylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid usw.

Die Umsetzung erfolgt üblicherweise bei Zimmertemperatur oder unter Erwärmung.

5

Die Reaktion kann vorzugsweise in Gegenwart von einer organischen oder anorganischen Base durchgeführt werden; bevorzugte Beispiele für diese sind die gleichen, wie sie bei der Erläuterung des Verfahrens I (1) für die Erzeugung der gewünschten Verbindung (I) angegeben wurden.

10

Optimale Reaktionsbedingungen können je nach Art der Ausgangsverbindungen, Lösungsmittel und/oder angewandten Base unter den obigen Reaktionsbedingungen ausgewählt werden.

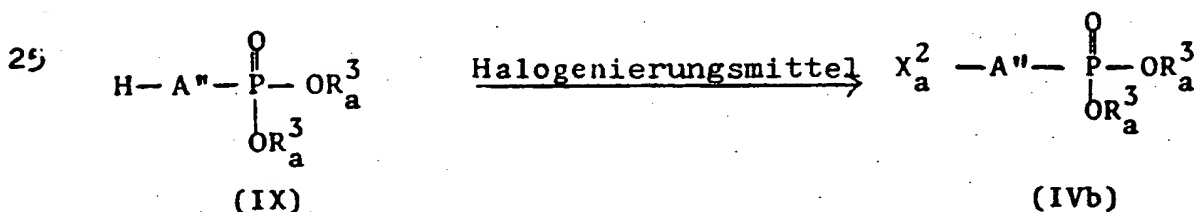
15

Das Reaktionsprodukt kann in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden.

20

#### (2) Halogenierung

Die Reaktion gemäß dieser Verfahrensweise kann durch folgendes Schema wiedergegeben werden:



30 wobei  $\text{R}_a^3$  die bereits angegebene Bedeutung hat,  $\text{X}_a^2$  Halogen bedeutet und  $\text{A}''$  für einen Alkenylenrest steht.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (IVb) durch Umsetzung der Verbindung (IX) mit einem Halogenierungsmittel erhalten werden. Zu dem Ausgangsmaterial (IX) gehören bekannte und neue Verbindungen. Die bekannten

35

709886/0720

- 88 -

Verbindungen, wie z.B. Diäthyl-1-propenylphosphonsäure, können nach der im Journal of General Chemistry of The USSR Bd. 33 (1963) Seite 429 angegebenen Verfahrens-  
weise erhalten werden, und die anderen neuen Verbindungen  
5 können ebenfalls in dazu ähnlicher Weise hergestellt werden.

Zu den bei dieser Umsetzung anzuwendenden Halogenierungsmitteln gehören Halogen (z.B. Chlor, Brom usw.),  
10 N-Halogenimid (z.B. N-Brom-succinimid, N-Chlor-succinimid, N-Brom-phthalimid usw.), Alkylhypohalogenit (z.B. t-Butyl-hypochlorit, Amylhypochlorit usw.), unterhalogenige Säure und ihre Salze (z.B. unterchlorige Säure, unterbromige Säure, Natriumhypochlorit usw.), Sulfurylchlorid,  
15 Trichlormethansulfurylchlorid u.dgl.

Diese Halogenierung findet üblicherweise an einer sogenannten "allylischen" Stellung statt und erfolgt  
in herkömmlicher Weise und vorzugsweise in Anwesenheit  
20 von Radikalinitiatoren wie Licht (z.B. UV-Strahlung usw.), Peroxid (z.B. Dibenzoylperoxid, Di-t-butylperoxid usw.), Azo-Verbindungen (z.B. Azobisisobutyronitril usw.) u.dgl.

Die Umsetzung dieses Verfahrens erfolgt üblicherweise in einem Lösungsmittel wie Benzol, Cyclohexan u.dgl.  
25 bei Zimmertemperatur bis in der Gegend des Siedepunktes des angewandten Lösungsmittels.

Das Reaktionsprodukt ( $IV_b$ ) kann in herkömmlicher  
30 Weise isoliert und gereinigt werden.

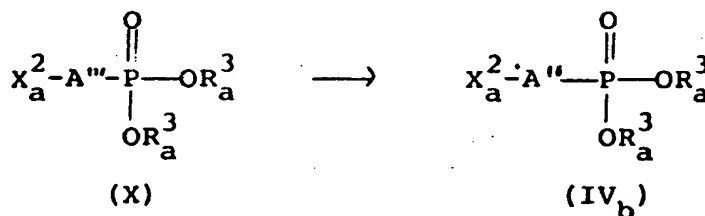
### (3) Dehydrohalogenierung

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:

35

709886/0720

- 89 -



5 wobei  $\text{X}_a^2$ ,  $\text{R}_a^3$  und  $\text{A}''$  die bereits angegebene Bedeutung  
haben und  $\text{A}'''$  ein Halogenalkylenrest ist, als welcher  
10 eine Alkylengruppe bezeichnet wird, die ein Halogen wie  
z.B. Chlor, Brom, Jod usw. aufweist.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung ( $\text{IV}_b$ ) durch  
eine sog. 1,2-Dehydrohalogenierungsreaktion der Verbindung  
15 (X) erhalten werden. Zum Ausgangsmaterial (X) gehören be-  
kannte und neue Verbindungen. Die bekannten Verbindungen,  
wie z.B. Diäthyl-2,3-dibrom-propylphosphonat, können nach  
dem im Zhurnal Obshchei Khimii, Bd. 22 (1952) Seite 1052  
angegebenen Verfahren hergestellt werden, und die anderen  
20 neuen Verbindungen können in dazu ähnlicher Weise er-  
halten werden.

Diese Reaktion erfolgt in herkömmlicher Weise und  
wird vorzugsweise in Gegenwart von einer anorganischen  
25 oder organischen Base durchgeführt, wofür bevorzugte  
Beispiele die gleichen sind, wie sie bei der Erläuterung  
des Verfahrens I (1) für die Herstellung der gewünschten  
Verbindungen (I) angegeben wurden.

30 Die Dehydrohalogenierung erfolgt üblicherweise in  
einem konventionellen Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol,  
Propanol, Isopropylalkohol, tert.-Butylalkohol, Aceton,  
Chloroform, Dichlormethan, Äther u.dgl. und vorzugsweise  
bei Kühl- bis Erwärmungstemperaturen.

35

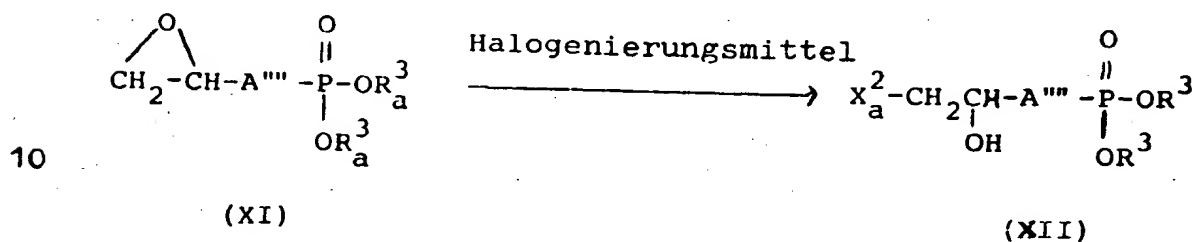
Das Reaktionsprodukt ( $\text{IV}_b$ ) kann in herkömmlicher

709886/0720

Weise isoliert und gereinigt werden.

#### (4) Halogenierung (II)

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



wobei  $\text{X}_a^2$ ,  $\text{R}_a^3$  und  $\text{R}_a^3$  die bereits angegebene Bedeutung haben und  $\text{A}'''$  ein Alkylenrest ist.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (XII) durch Umsetzung der Verbindung (XI) mit einem Halogenierungsmittel erhalten werden. Zum Ausgangsmaterial (XI) gehören bekannte und neue Verbindungen. Die bekannten Verbindungen, wie z.B. Diäthyl-2,3-epoxypropylphosphonat, können nach dem im Journal of the American Chemical Society, Bd. 77 (1955) Seite 6225 angegebenen Verfahren hergestellt werden und die anderen neuen Verbindungen können ebenfalls in dazu ähnlicher Weise, wie insbesondere nachfolgend beschrieben wird, erhalten werden.

Zu den bei dieser Reaktion anzuwendenden Halogenierungsmitteln gehören Halogenwasserstoff, Halogensilylverbindungen wie Trialkylhalogensilan, Dialkyldihalogensilan, Alkyltrihalogensilan, Dialkylarylhalogensilan, Triarylhalogensilan, Dialkylaralkylhalogensilan, Dialkoxydihalogensilan, Trialkoxyhalogensilan u.dgl.

Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart oder Abwesenheit von Lösungsmitteln wie Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Benzol, Toluol u.dgl.

709886/0720

von Eis-Kühlung bis zum Siedepunkt des anzuwendenden Lösungsmittels.

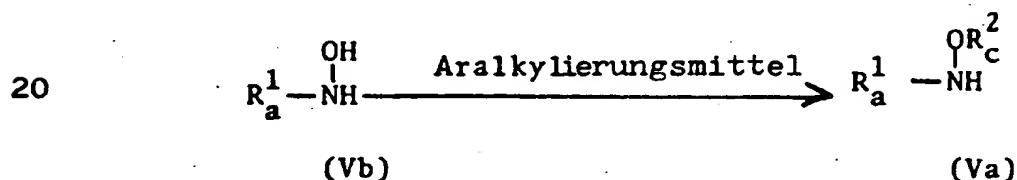
Das Reaktionsprodukt (XII) kann in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden.

Im Übrigen kann die Hydroxylgruppe der Verbindung (XII), wenn diese als Ausgangsmaterial für eine weitere Reaktion verwendet wird, mit einer leicht abtrennbaren Gruppe wie Tetrahydropyranyl in herkömmlicher Weise, wie im Nachfolgenden besonders beschrieben wird, geschützt sein.

### 3. Herstellung der Ausgangsverbindung (V)

#### 15 (1) O-Aralkylierung

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das folgende Schema wiedergegeben werden:



wobei  $\text{R}_a^1$  die bereits angegebene Bedeutung hat und  $\text{R}_c^2$  ein Aralkylrest ist.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (Va) durch Umsetzung der Verbindung (Vb) mit einem Aralkylierungsmittel erhalten werden. Zu bevorzugten Beispielen für Aralkylierungsmittel gehören Aralkylhalogenid wie Benzylchlorid, Benzylbromid, p-Methoxybenzylbromid, Phenethyljodid, Benzhydrylchlorid, Tritylchlorid usw.; Aralkylsulfonate wie Aralkylalkansulfonat (z.B. Benzylmethansulfonat, Phenethyläthansulfonat usw.) oder Aralkylarensulfonate (z.B. Benzyl-p-toluolsulfonat, p-Methoxybenzyl-p-brombenzolsulfonat, Benzhydryl-p-toluolsulfonat

709886/0720



- 92 -

usw.); und Diaralkylsulfat (z.B. Dibenzylsulfat usw.)  
u.dgl.

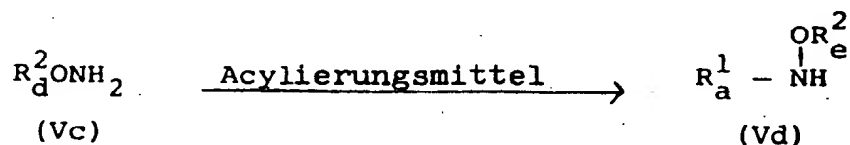
Die Umsetzung erfolgt üblicherweise in einem  
Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Propanol, Isopro-  
panol, Aceton, Dioxan, Tetrahydrofuran, N,N-Dimethyl-  
formamid, Äther, Benzol, Toluol, n-Hexan u.dgl. und  
üblicherweise in der Gegend von Zimmertemperatur oder  
unter Kühlung.

Die Umsetzung kann auch in Gegenwart einer or-  
ganischen oder anorganischen Base durchgeführt werden;  
bevorzugte Beispiele dafür sind die gleichen, wie sie  
bei der Erläuterung des Verfahrens I (1) zur Herstellung  
der gewünschten Verbindungen (I) angegeben wurden.

Das Reaktionsprodukt (Va) kann in herkömmlicher  
Weise isoliert und gereinigt werden.

## (2) Acylierung

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das fol-  
gende Schema wiedergegeben werden:



wobei  $\text{R}_d^2 = \text{H}$  oder Aralkyl ist,  $\text{R}_e^2$  für Acyl oder Aralkyl  
steht und  $\text{R}_a^1$  die bereits angegebene Bedeutung hat.

Bei diesem Verfahren kann die Verbindung (Vd) durch  
Umsetzung der Verbindung (Vc) mit einem Acylierungsmittel  
hergestellt werden. Die bei dieser Umsetzung anzuwenden-  
den Acylierungsmittel sind die gleichen, wie sie bei der  
Erläuterung der N-Acylierung für die Herstellung der ge-  
wünschten Verbindungen (I) angegeben wurden.

709886/0720

- 93 -

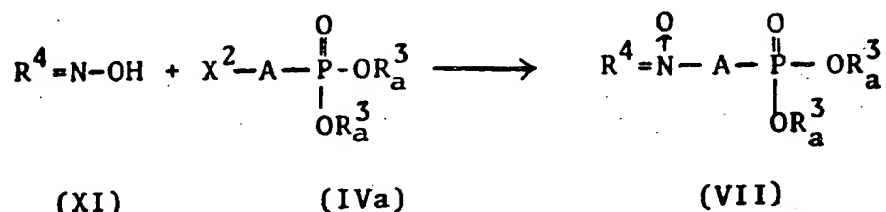
Ferner sind die Reaktionsbedingungen (z.B. Reaktions-  
temperatur, Lösungsmittel, Base, Kondensationsmittel usw.)  
und die Reinigung und Isolierung des Reaktionsprodukts  
(Vd) die gleichen, wie sie bei der Erläuterung der N-  
Acylierung bei der Herstellung der Verbindungen (I) an-  
gegeben wurden.

Beim Acylierungsverfahren können natürlich N-Mono-  
acyl- und N,O-Diacyllderivate oder deren Mischungen, je  
nach der bei der Reaktion angewandten Acylierungsmittel-  
menge, gebildet werden. D.h., die Verbindung (Vc), bei der  
 $R_d^2 = H$  ist, wird mit einem in einer Menge von 1 Mol-Äqui-  
valent angewandten Acylierungsmittel vornehmlich zum  
N-Monoacylderivat acyliert, und mit nahezu 2 Mol Acy-  
lierungsmittel erhält man hauptsächlich das N,O-Diacyl-  
derivat.

Im Falle der Bildung einer Mischung von N-Monoacyl-  
und N,O-Diacylderivaten bei dieser Reaktion können die  
einzelnen Acyllderivate aus der Reaktionsmischung in her-  
kömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden.

#### 4. Herstellung der Ausgangsverbindung (VII)

Die Reaktion dieses Verfahrens kann durch das fol-  
gende Schema wiedergegeben werden:



wobei  $R_a^3$ ,  $R^4$ ,  $X^2$  und A die bereits angegebene Bedeutung  
haben.

Bei diesem Verfahren kann also die Verbindung (VII)

709886/0720

durch Umsetzung der Verbindung (XI) mit der Verbindung (IVa) erhalten werden. Eine der Ausgangsverbindungen (XI) kann beispielsweise durch Umsetzung der entsprechenden Carbonylverbindung mit Hydroxylamin in herkömmlicher Weise hergestellt werden.

Die Reaktion wird üblicherweise in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Propanol, Benzol, Toluol, Pyridin, Dimethylsulfoxid, N,N-Dimethylformamid u.dgl. bei Zimmertemperatur oder unter leichter Erwärmung durchgeführt. Sie kann vorzugsweise in Gegenwart von einer organischen oder anorganischen Base erfolgen; bevorzugte Beispiele dafür sind die gleichen, wie sie bei der Erläuterung des Verfahrens I (1) zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) angegeben wurden.

Das Reaktionsprodukt kann in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden.

Geeignete Beispiele für einige Herstellungen der Verbindungen (II) werden nachfolgend mehr im einzelnen beschrieben.

(1) 61,4 g N-(p-Methoxybenzyloxy)-p-toluolsulfonamid wurden zu einer Lösung von Natriumäthoxid in absolutem Äthanol (Na: 4,6 g; absoluter  $C_2H_5OH$  : 540 ml) hinzugegeben und 1,5 Stunden lang bei  $70^{\circ}C$  gerührt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde die Mischung mit 121,2 g 1,3-Dibrompropan versetzt und dann 2 Stunden unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht und filtriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der Rest mit einer Mischung von Äthylacetat und Wasser versetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung eines Öls, das aus einer Mischung von Äthylacetat und n-Hexan kristalli-

2733658

- 95 -

siert wurde unter Erzielung von 75,1 g N-(3-Brompropyl)-N-(p-methoxybenzyloxy)-p-toluolsulfonamid mit einem Fp von 89,5 ~ 91,5°C.

- 5 In praktisch gleicher Weise, wie vorstehend beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

(2) Ausgangs material

10 Isobutyl-N-(p-methoxybenzyloxy)carbamat  
(19,75g)

1,3-Dibrom-propan (47,1g)

Produktverbindung

15 Isobutyl-N-(3-brom-propyl)-N-(p-methoxybenzyloxy)carbamat (17,48g) in Form einer öligen Substanz.

Infrarot-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm)

20  $\nu_{\max}$  : 1720 (Stufe) , 1705, 1610, 1590  $\text{cm}^{-1}$

NMR Absorptionsspektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm)

25 0,95 (6H; d;  $J=7\text{Hz}$ )

1,8~2,4 (2H; m)

3,35 (2H; t;  $J=6\text{Hz}$ )

3,55 (2H; t;  $J=6\text{Hz}$ )

30 3,74 (3H; s)

3,94 (2H; d;  $J=6\text{Hz}$ )

4,77 (2H; s)

35 6,86 (2H; d;  $J=9\text{Hz}$ )

7,30 (2H; d;  $J=9\text{Hz}$ )

709886/0720

- 96 -

(3) Ausgangsmaterial

N-(p-Methoxybenzyloxy)-p-toluol-sulfonamid

5 (18,4g)

1-Bromo-3-chlor-propan (14,2g)

Produktverbindung

10 N-(3-Chlor-propyl)-N-(p-methoxybenzyloxy)  
-p-toluol sulfonamid (20 g) in Form von Kristallen  
Fp : 84~86°C

(4) Ausgangsmaterial

15 N-benzyloxy-p-toluol sulfonamid (27,7g)

1-Brom-3-chlor-propan (23,6g)

Produktverbindung

20 N-(3-Chlor-propyl)-N-benzyloxy-p-  
toluol sulfonamid (32,65g)  
Fp : 84~87°C

25

Geeignete Arbeitsbeispiele für einige Herstellungen  
der Verbindung (IV) werden nachfolgend mehr im einzelnen  
beschrieben:

30 (1) Für die Bildung von C-P Bindungen:

(1) 5,76 g einer 50 %igen Natriumhydriddis-  
persion in Mineralöl wurden zweimal mit 200 ml trockenem  
Petroläther gewaschen und in 400 ml trockenem Benzol  
suspendiert. Zu dieser Suspension wurden 19,4 g Dibutyl-  
35 phosphonat unter Rückfluß über 35 Minuten hinweg zuge-  
tropft und die Mischung weitere 2,5 Stunden auf Rück-

709886/0720

- 97 -

flußbedingungen gebracht. Danach wurden 23,63 g 1-Brom-3-chlor-propan hinzugegeben und die Mischung weitere 7 Stunden unter Rückfluß und Rühren aufgeheizt. Nach dem Abkühlen wurde die resultierende Mischung zweimal mit 200 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von 21,15 g Dibutyl-3-chlor-propylphosphonat in Form einer öligen Substanz.

IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm):

10  $\nu_{\max} = 1270$  (Stufe),  $1240 \text{ cm}^{-1}$

NMR-Absorptionsspektrum (pur) :

innerer Standard : TMS

$\delta$  (ppm)

15	0,91	(6H; t; J=7Hz)
	1,2~2,2	(2H; t; J=6Hz)
	3,65	(2H; t; J=6Hz)
	3,96	(4H; Quartett; J=7Hz)

20 (2) Eine Mischung von 305 g 1,3-Dibrompropan und 47,5 g Triäthylphosphonat wurde 30 Minuten lang bei  $150^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von 77,7 g Diäthyl-3-brompropylphosphonat in Form einer öligen Substanz.

IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm):

$\nu_{\max} = 1270, 1240, 1060, 1030, 970 \text{ cm}^{-1}$

30 NMR-Absorptionsspektrum (pur):

innerer Standard : TMS

$\delta$  (ppm)

35	1,33	(6H; t; J=7Hz)
	4,08	(4H; Quintett; J=7Hz)

709886/0720

- 98 -

(3) 16,3 g einer 65 %igen Natriumhydriddispersion in Mineralöl wurden zweimal mit 150 ml trockenem Petroläther gewaschen und in 400 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Die Suspension wurde mit 55,2 g Diäthylphosphonat bei -8 bis -10°C versetzt und dann 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, wonach 126,0 g 1-Brom-3-chlor-propan zugesetzt und die Reaktionsmischung 4 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt wurden. Die resultierende Mischung wurde mit 50 ml Äthanol vermischt unter Erzielung von Ausscheidungen, die abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeengt zur Abtrennung des Lösungsmittels. Der Rückstand wurde bei 35 bis 40°C unter vermindertem Druck (12 Torr) destilliert, um 1-Brom-3-chlor-propan abzutrennen. Danach wurde der Rückstand erneut bei 110 bis 120°C unter vermindertem Druck (4 Torr) destilliert unter Erzielung von 52,9 g öligem Diäthyl-3-chlor-propylphosphonat.

IR (Film)  $\nu_{\max}$ : 1270 (Stufe), 1240, 1160  $\text{cm}^{-1}$

NMR :  $\delta$  (ppm) in  $\text{CDCl}_3$ :

1,36	(6H; t; J=7Hz)
1,6 - 2,5	(4H; m)
3,65	(2H; t; J=6Hz)
4,16	(4H; Quartett; J=7Hz)

(4) Eine Mischung von 500 g 1,5-Dibrompentan und 72,0 g Triäthylphosphit wurde 40 Minuten lang bei 160°C gerührt, wonach überschüssiges 1,5-Dibrompentan unter vermindertem Druck abdestilliert wurde unter Erzielung von 129,6 g Diäthyl-5-Brom-pentylphosphonat in Form einer öligen Substanz.

709886/0720

## N.M.R.

5  $\delta$ (ppm) in  $\text{CDCl}_3$ : 1,32 (6H; t;  $J=7\text{Hz}$ )  
 1,42 - 2,05 (8H; m)  
 3,39 (2H; t;  $J=7\text{Hz}$ )  
 4,05 (4H; m)

10 (5) Eine Mischung von 95 g 1-Brom-3-chlor-2-methylpropan und 61,4 g Triäthylphosphit wurde 5,5 Stunden lang unter Rühren auf Rückflußbedingungen erhitzt, wonach überschüssiges 1-Brom-3-chlor-2-methylpropan unter vermindertem Druck abdestilliert wurde unter Gewinnung von 48,3 g öligem Diäthyl-3-chlor-2-methylpropylphosphonat.  
 15

## N.M.R.

20  $\delta$ (ppm) in  $\text{CDCl}_3$ : 1,18 (3H; d;  $J=6\text{Hz}$ )  
 1,31 (6H; t;  $J=6\text{Hz}$ )  
 1,48 - 2,52 (3H; m)  
 3,58 (2H; d;  $J=5\text{Hz}$ )  
 4,12 (4H; m)

## (11) Halogenierungen

25 (1)-1: 15,0 g Di-tert.-Butyl-cis-1-propenylphosphonat wurden zu einer Lösung von Kalium-tert.-butoxid in tert.-Butylalkohol (K: 250 mg; tert.- $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ : 150 ml) hinzugegeben, wonach die Mischung 6 Stunden lang bei 55 bis 60°C gerührt wurde. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rückstand mit einer Mischung von 400 ml Äthylacetat und 100 ml Eiswasser geschüttelt. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert, mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 13,34 g  
 30  
 35 eines öligen Rückstandes, der unter vermindertem Druck

709886/0720



- 100 -

destilliert wurde unter Erzielung von 12 g öligem Di-tert.-Butyl-trans-1-propenylphosphonat mit einem  $K_p^2$  von 78 - 80°C.

5 IR (Flüssigkeitsfilm)

$\nu_{\max}$ : 1630, 1260, 1170  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

$\delta$ (ppm) in  $\text{CDCl}_3$ : 1,45 (18H; s)

10

1,80 (3H; m)

5,67 (1H; m)

6,80 (1H; m)

(1)-2: Zu einer Lösung von 12,0 g Di-tert.-Butyl-trans-1-propenylphosphonat in 120 ml Tetrachlorkohlenstoff wurden 24,0 g basisches Aluminiumoxid, 10,95 g N-Bromsuccinimid und dann 1,4 g Dibenzoylperoxid hinzugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde lang auf Rückflußbedingungen erhitzt und dann 30 Minuten unter Eis-Kühlung gerührt. Die resultierende Mischung wurde filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 17,2 g öligem Di-tert.-butyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat.

25 IR (Flüssigkeitsfilm)

$\nu_{\max}$ : 1630, 1260, 1170  $\text{cm}^{-1}$

N.M.R.

$\delta$ (ppm) in  $\text{CDCl}_3$ : 1,51 (18H; s)

30

4,01 (2H; d;  $J=7\text{Hz}$ )

5,95 (1H; m)

6,77 (1H; m)

35

709886/0720

- 101 -

(2) Zu einer Lösung von 32,04 g Diäthyl-trans-1-propenylphosphonat in 320 ml Tetrachlorkohlenstoff wurden 41,65 g N-Bromsuccinimid und 2,8 g Dibenzoylperoxid hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1,5 Stunden auf Rückflußbedingungen erhitzt und 30 Minuten unter Eis-Kühlung gerührt. Unlösliche Materialien wurden abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt unter Erzielung von 63,09 g eines öligen Rückstandes, der einer Säulenchromatographie an Silicagel unterworfen und mit Chloroform eluiert wurde. Die Eluate wurden unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 27,04 g öligem Diäthyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat.

15 IR (Flüssigkeitsfilm)  
 $\nu_{\max}$  : 1630, 1240, 1160  $\text{cm}^{-1}$

NMR  
 $\delta$ (ppm) in  $\text{CDCl}_3$  : 1,32 (6H; t;  $J=7\text{Hz}$ )  
 20 3,9 - 4,3 (6H; m)  
 5,93 (1H; m)  
 6,81 (1H; m)

(3) Zu einer Lösung von 6,10 g Dimethyl-cis-1-propenylphosphonat in 60 ml Tetrachlorkohlenstoff wurden 25 7,97 g N-Bromsuccinimid hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt unter Bildung von Ausscheidungen, die abfiltriert wurden. Die Filtrate wurden unter vermindertem Druck eingengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes, der einer Säulenchromatographie an Silicagel unterworfen und mit einer 8:2 Mischung von Chloroform und Äthylacetat eluiert wurde unter Erzielung von 4,94 g Dimethyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonsäure.  
 35

709886/0720

- 102 -

IR (Flüssigkeitsfilm)

 $\nu_{\max}$ : 1630, 1250, 1190  $\text{cm}^{-1}$ 

N.M.R.

5  $\delta(\text{ppm})$  in  $\text{CDCl}_3$ : 3,71 (6H; d;  $J=10\text{Hz}$ )  
 4,00 (2H; m)  
 5,88 (1H; m)  
 6,82 (1H; m)

10

(iii) Dehydrohalogenierungen

(1)-1: Zu einer Lösung von 5,34 g Diäthylallylphosphonat in 107 ml Tetrachlorkohlenstoff wurde eine Lösung von 5,04 g Brom in 10 ml Tetrachlorkohlenstoff unter Eis-Kühlung innerhalb von 15 Minuten zuge-  
 15 tropft. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach zweimaligem Waschen mit 100 ml 5 %iger wässriger Thiosulfatlösung und dann mit 100 ml Wasser wurde die resultierende Mischung über  
 20 Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 9,74 g öligem Diäthyl-2,3-dibrompropylphosphonat.

IR (Flüssigkeitsfilm)

25  $\nu_{\max}$ : 1250 (breit), 1160  $\text{cm}^{-1}$

NMR

30  $\delta(\text{ppm})$  in  $\text{CDCl}_3$ : 1,32 (6H; t; 7Hz)  
 2,00 - 3,12 (2H; m)  
 3,50 - 4,63 (7H; m)

30

(1)-2: Zu einer Lösung von 3,34 g Diäthyl-2,3-dibrompropylphosphonat in 10 ml tert.-Butanol wurde eine Lösung von Kalium-tert.-butoxid (K: 430 mg; tert.-  
 35  $\text{C}_4\text{H}_9\text{OH}$ : 14 ml) innerhalb von 15 Minuten bei Zimmertemperatur zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde

709886/0720

- 103 -

30 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit einer Mischung von 50 ml Äthylacetat und 30 ml Wasser geschüttelt. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert, mit 30 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 2,13 g einer öligen Mischung von isomeren Diäthyl-3-brom-propenylphosphonaten. Ein aliquoter Teil davon (1,86 g) wurde durch eine Säulenchromatographie an Silicagel (mit Chloroform als Entwicklungsmittel) in 2 Fraktionen (Fraktion A und Fraktion B) aufgetrennt. Die Fraktion A wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Gewinnung von 10 mg öligem Diäthyl-3-brom-cis-1-propenylphosphonat. Die Fraktion B wurde ebenfalls unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Gewinnung von 1,65 g einer öligen Mischung von Diäthyl-3-brom-2-propenylphosphonat und Diäthyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat (im Molverhältnis von etwa 1:1).

Die Struktur dieser isomeren Produkte wurde durch NMR-Spektren wie folgt bestimmt:

N.M.R.

$\delta$ (ppm) in  $\text{CDCl}_3$

(a) Diäthyl-3-brom-cis-1-propenylphosphonat :

1,34 (6H; t;  $J=7\text{Hz}$ )

3,9 - 4,35 (4H; m)

4,47 (2H; m)

5,69 (1H; m)

6,65 (1H; m)

709886/0720

- 104 -

(b) Diäthyl-3-brom-2-propenylphosphonat :

1,32 (6H; t; J=7Hz)

2,80 (2H; d; d, J=23 und 7Hz)

3,9 - 4,25 (4H; m)

6,1 - 6,5 (2H; m)

(c) Diäthyl-3-brom--trans-1-propenylphosphonat :

1,32 (6H; t; J=7Hz)

3,9 - 4,25 (6H; m)

5,95 (1H; m)

6,80 (1H; m)

(iv) Halogenierungen (II)

(1)-(a): 82,8 g 47 %ige wässrige Bromwasserstoffsäure wurden unter Eis-Kühlung und Rühren innerhalb von 5 Minuten zu 77,6 g Diäthyl-2,3-epoxypropylphosphonat zugetropft. Nach 1 Stunde Weiterführen unter Eis-Kühlung und 3 Stunden bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionsmischung mit 500 ml Äthylacetat extrahiert. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert, dreimal mit gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung (200 ml und 2 x 100 ml) sowie zweimal mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (2 x 100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 94,7 g öligem Diäthyl-3-brom-2-hydroxypropylphosphonat.

IR (Flüssigkeitsfilm)

 $\nu_{\max}$  : 3350, 1230, 1160  $\text{cm}^{-1}$ 

709886/0720

2733658

- 105 -

## NMR

$\delta$ (ppm) in $\text{CDCl}_3$ :	1,33	(6H; t; J=7Hz)
	1,90 - 2,33	(2H; m)
	3,49	(2H; d; d; J=1 und 4Hz)
	3,88 - 4,48	(5H; m)

(1)-(b): Zu einer Mischung von 82,5 g Diäthyl-3-brom-2-hydroxypropylphosphonat und 1,03 g p-Toluolsulfonsäure wurden 250 g 3,4-Dihydro-2H-pyran unter Eiskühlung und Rühren zugetropft. Nach 10 Minuten Rühren der Reaktionsmischung bei der gleichen Temperatur und 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur wurde das Dihydropyran unter vermindertem Druck abgedampft unter Erzielung eines Rückstandes, der in 500 ml Äthylacetat gelöst wurde. Die Äthylacetatlösung wurde mit 100 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und mit 100 ml gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Gewinnung von 138 g öligem Diäthyl-3-brom-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propylphosphonat.

IR (Flüssigkeitsfilm)

 $\nu_{\text{max}}$ : 1240, 1190  $\text{cm}^{-1}$ 

## NMR

$\delta$ (ppm) in $\text{CDCl}_3$ :	1,42	(6H; t; J=7Hz)
	1,75	(6H; m)
	2,00 - 2,56	(2H; m)
	3,45 - 4,40	(9H; m)
	4,86	(1H; m)

(2) Zu einer Lösung von 0,97 g Diäthyl-2,3-epoxypropylphosphonat in 2 ml Dichlormethan wurden 3,06 g Trimethylbromsilan unter Eiskühlung und Rühren zuge-  
tropft. Nach 30 Minuten Weiterführen unter Eiskühlung

709886/0720

- 106 -

und 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der in 8 ml Wasser gelöst und dreimal mit Chloroform (3 x 5 ml) gewaschen wurde. Die wässrige Schicht wurde abgesondert, mit konzentriertem wässrigen Ammoniak auf pH 5 eingestellt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung eines Rückstandes, der mit 20 ml Äthanol versetzt wurde. Unlösliche Materialien wurden abfiltriert und das Filtrat 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehengelassen unter Ausscheidung von Kristallen, die durch Filtrieren gesammelt und über Phosphorpentoxid getrocknet wurden unter Gewinnung von 560 mg 3-Brom-2-hydroxypropylphosphonsäure-monoammoniumsalz in Form von Kristallen mit einem Fp von 119 - 124°C (Zers.).

Geeignete Arbeitsbeispiele für einige Herstellungen der Ausgangsverbindung (V) werden nachfolgend mehr im einzelnen beschrieben.

(1) O-Aralkylierung

(1) Eine Lösung von 40 g Isobutyl-N-hydroxycarbat in 400 ml absolutem Äthanol wurde bei ca. 25°C unter Rühren zu einer Lösung von Natriumäthoxid in absolutem Äthanol (Na: 6,9 g; absoluter C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH: 500 ml) zugetropft. Die Mischung wurde dann innerhalb von 30 Minuten unter Rühren unterhalb von 30°C tropfenweise mit 60 g p-Methoxybenzylbromid versetzt. Nach Weiterrühren bei Zimmertemperatur für weitere 14 Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der ölige Rückstand wurde mit 500 ml Wasser versetzt, mit 500 ml Äthyläther extrahiert, mit 0,1 n NaOH und mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 62 g Öl, das einer Säulenchromatographie an Silicagel mit einer Mischung von 100 Volumenteilen

709886/0720

2733658

- 107 -

Chloroform und 1 Volumenteil Methanol als Elutionsmittel unterworfen wurde. Die gewünschte Verbindung enthaltende Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von 20,0 g Isobutyl-N-(p-methoxybenzyloxy)carbammat in Form einer öligen Substanz.

IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm):

$$\nu_{\max} = 3290, 1725 \text{ cm}^{-1}$$

10 NMR-Absorptionsspektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):

innerer Standard : TMS

$\delta$  (ppm)

	0,89	(6H; d; J=7Hz)
	1,92	(1H; m)
15	3,71	(3H; s)
	3,88	(2H; d; J=7Hz)
	4,74	(2H; s)
	6,70~7,40	(4H; m)
20	7,86	(1H; s)

#### (11) Acylierung

(1) Eine Lösung von 156,7 g Tosylchlorid in 240 ml Pyridin wurde über 2,5 Stunden hinweg unter Kühlung auf  $0 \sim 5^\circ\text{C}$  zu einer Lösung von 102,3 g p-Methoxybenzyloxyamin in 210 ml Pyridin zugetropft und die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 1 l Äthylacetat gelöst. Die unlöslichen Substanzen wurden abfiltriert und das Filtrat dreimal mit 2 n Salzsäure und zweimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung eines kristallinen Produkts, das aus einer Mischung von Äthylacetat und Petroläther umkristallisiert wurde unter Gewinnung von 162,2 g N-(p-Methoxybenzyloxy)-p-toluolsulfonamid in Form von Kristallen mit einem Fp von  $109 \sim 111^\circ\text{C}$

709886/0720



- 108 -

(2) 312,8 g Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in einer Lösung von 558,0 g Natriumhydroxid in 3,6 l Wasser unter Eis-Kühlung und Rühren gelöst. Zu der Lösung wurden 1025,4 g Äthylchlorformiat über 1,5 Stunden hinweg unter Eis-Kühlung und Rühren zugetropft. Nach 15 Minuten Weiterrühren wurde die Reaktionsmischung zweimal mit Methylisobutylketon (3 l und 1,5 l) extrahiert. Die Extrakte wurden mit 1,5 l Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, das abfiltriert und mit 0,9 l Methylisobutylketon gewaschen wurde. Die Waschflüssigkeiten wurden mit dem wie oben erhaltenen Filtrat vereinigt und die Mischung tropfenweise mit einer Lösung von 265,5 g Kaliumhydroxid in 1,13 l Äthanol versetzt unter Ausscheidung von Kristallen bei Eis-Kühlung (0 bis 5°C) und 40 Minuten Rühren. Nach 30 Minuten Weiter- rühren bei der gleichen Temperatur wurden 758,0 g kristallines Äthyl-N-äthoxycarbonyloxycarbamat-mono- kaliumsalz mit einem Fp von 169,5-170°C (Zers.) erhalten.

Geeignete Beispiele für einige Präparationen der Ausgangsverbindung (VII) werden nachfolgend mehr im einzelnen beschrieben.

(1) 4,52 g Butyraldehydoxim wurden bei 5 bis 10°C zu einer äthanolischen Natriumäthoxidlösung (hergestellt aus 1,17 g Natrium und 100 ml absolutem Äthanol) hinzugegeben. Die Mischung wurde mit 12,69 g Diäthyl-3-brom-propylphosphonat versetzt und 22 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit 20 ml Äthylacetat gewaschen. Die wässrige Schicht wurde abgesondert, mit Natriumchlorid gesättigt und fünfmal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesium-

709886/0720

2733658

- 109 -

sulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 7,1 g öligem Diäthyl-3-butyldenaminopropylphosphonat-N-oxid.

5	NMR		
	$\delta$ (ppm) in $\text{CDCl}_3$ :	0,98	(3H; t; J=7Hz)
		1,32	(6H; t; J=7Hz)
		1,1 - 2,6	(8H; m)
		3,8 - 4,3	(6H; m)
10		6,8	(1H; t; J=7Hz)

(2) 20,67 g Octanaloxim wurden in einer methanolischen Natriummethoxidlösung (hergestellt aus 2,3 g Natrium und 100 ml absolutem Methanol) bei 5 bis 10°C gelöst. Zu der Lösung wurden 25,9 g Diäthyl-3-brompropylphosphonat zugetropft, wonach die Reaktionsmischung 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann unter Rühren 2 Stunden lang auf Rückfluß erhitzt wurde. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rest in Wasser gelöst. Die wässrige Lösung wurde mit Natriumchlorid gesättigt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 38,9 g öligem Diäthyl-3-octyldenaminopropylphosphonat-N-oxid.

	NMR		
	$\delta$ (ppm) in $\text{CDCl}_3$ :	0,88	(3H; t; J=7Hz)
30		1,32	(6H; t; J=7Hz)
		1,2 - 2,6	(16H; m)
		3,8 - 4,3	(6H; m)
		6,80	(1H; t; J=7Hz)

35

709886/0720

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiele für die Bildung von C-P-Bindungen

- 5
- (1) Eine 50%ige Natriumhydriddispersion in Mineralöl (5,7 g) wurde mit trockenem Petroläther (100 ml) gewaschen und in 400 ml trockenem Benzol suspendiert. Zu der unter Rückfluß befindlichen Suspension wurden im Verlaufe von 30 Minuten tropfenweise 19,2 g Dibutylphosphonat hinzugegeben, wonach die Mischung weitere 3 Stunden unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht wurde. Zu der Mischung wurde dann eine Lösung von 38,4 g N-(3-Brom-propyl)-N-(p-methoxybenzyloxy)-p-toluolsulfonamid in 140 ml trockenem Benzol tropfenweise unter Rückfluß im Verlaufe von 40 Minuten hinzugegeben, wonach die Reaktionsmischung weitere 5 Stunden lang unter Rückflußbedingungen gerührt wurde. Die resultierende Mischung wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes (46 g). Dieser wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel mit einer Mischung von 20 Vol.-teilen Chloroform und 1 Vol.-teil Äthylacetat als Elutionsmittel unterworfen. Die die beabsichtigte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von 29,5 g Dibutyl-3-[N-(p-methoxybenzyloxy)-N-tosylamino]propylphosphonat in Form einer öligen Substanz.
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30

IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm):

$\nu_{\max} = 1620, 1600, 1370, 1360, 1260, 1170 \text{ cm}^{-1}$

NMR-Absorptionsspektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm)

	0,92	(6H, t; J=7Hz)
	1,05 ~ 2,00	(8H; m)
5	2,37	(3H; s)
	2,94	(2H; m)
	3,78	(3H; s)
	4,02	(4H; Quartett, J=6Hz)
	5,04	(2H; s)
10	6,89	(2H; d; J=8Hz)
	7,32	(4H; m)
	7,74	(2H; d; J=8Hz)
15	(2) 3,87 g 50%ige Natriumhydriddispersion in Mineralöl	
	wurden zweimal mit 100 ml trockenem Petroläther ge-	
	waschen und in 250 ml trockenem Benzol suspendiert.	
	Zu der Suspension wurden im Verlaufe von 15 Minuten	
20	13,2 g Dibutylphosphonat unter Rückfluß zugetropft,	
	wonach die Mischung weitere 3 Stunden lang unter	
	Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht wurde. Zu	
	der Mischung wurde eine Lösung von Isobutyl-N-(p-	
	methoxybenzyloxy)-N-(3-brom-propyl)-carbamate (16,6g)	
25	in trockenem Benzol (50 ml) im Verlaufe von 35 Minu-	
	ten unter Rückfluß zugetropft und die Reaktionsmi-	
	schung weitere 8 Stunden lang unter Rühren auf Rück-	
	flußbedingungen gebracht. Die resultierende Mi-	
	schung wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesium-	
30	sulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck	
	eingeeengt unter Gewinnung von 23,07 g eines öligen	
	Rückstandes. Dieser wurde einer Säulenchromatographie	
	an Silicagel mit einer Mischung von 100 Vol.-teilen	
	Chloroform und 1 Vol.-teil Methanol als Elutions-	
35	mittel unterworfen. Die die gewünschte Verbindung	
	enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter	

709886/0720

vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung von Dibutyl-3-[N-isobutoxycarbonyl-N-(p-methoxybenzyloxy)-amino]-propylphosphonat (15,6 g) in Form einer öligen Substanz.

IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm):

$\nu_{\max} = 1720(\text{Stufe}), 1710, 1610, 1590, 1255, 1030 \text{ cm}^{-1}$

NMR-Absorptionsspektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm)

0,95	(12H, m)
1,2 ~ 2,1	(13H; m)
3,50	(2H; t; J=6Hz)
3,79	(3H; s)
3,95 ~ 4,23	(6H; m)
4,78	(2H; s)
6,90	(2H; d; J=8Hz)
7,33	(2H; d; J=8Hz)

- (3) 12,2 g einer 50%igen Natriumhydriddispersion in Mineralöl wurden mit 100 ml trockenem Petroläther gewaschen und in 600 ml trockenem Benzol suspendiert. Zu der Suspension wurden im Verlaufe von 30 Minuten unter Rückfluß 40,0 g Dibutylphosphonat tropfenweise hinzugegeben, wonach die Mischung unter Rühren weitere 3,5 Stunden lang auf Rückflußbedingungen gebracht wurde. Zu der Reaktionsmischung wurde eine Lösung von N-(3-Brom-propyl)-N-benzyloxy-p-toluolsulfonamid (64,1 g) in trockenem Benzol (250 ml) unter Rückflußbedingungen im Verlaufe von einer Stunde zugetropft, wonach die Reaktionsmischung weitere 5 Stunden lang unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht wurde. Die resultierende Mischung wurde

709886/0720

mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes (77,0 g). Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel mit Chloroform als Elutionsmittel unterworfen. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von Dibutyl-3-(N-benzyloxy-N-tosylamino)-propylphosphonat (58,7 g) in Form einer öligen Substanz.

NMR-Absorptionsspektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm)

15	0,92	(3H; t; J=8Hz)
	1,2 ~ 2,0	(16H; s)
	2,38	(3H; s)
	2,94	(2H; t; J=6Hz)
	3,99	(4H; q; J=7Hz)
20	5,09	(2H; s)
	7,2 ~ 7,5	(7H; m)
	7,71	(2H; d; J=8Hz)

- 25 (4) 630 mg einer 50%igen Natriumhydriddispersion in Mineralöl wurden zweimal mit trockenem Petroläther (20 ml) gewaschen und in 20 ml trockenem N,N-Dimethylformamid suspendiert. Zu der Suspension wurden 1,52 g Diäthylphosphonat bei 80°C innerhalb von
- 30 5 Minuten zugetropft, wonach die Mischung bei derselben Temperatur 30 Minuten lang gerührt wurde. Zu der Mischung wurde dann N-(p-Methoxybenzyloxy)-N-(3-chlor-propyl)-p-toluolsulfonamid (3,84 g) bei
- 35 80°C innerhalb von 5 Minuten zugesetzt, wonach die Reaktionsmischung 2,5 Stunden lang unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht wurde. Die resultie-

rende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes. Dieser wurde mit 200 ml Wasser und 200 ml Äthylacetat versetzt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt,  
 5 über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von Diäthyl-3-[N-(p-methoxybenzyloxy)-N-tosylamino]-propylphosphonat (3,79 g) in Form einer öligen Substanz.

10 IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm):  
 $\nu_{\max} = 1610, 1590, 1250 \text{ cm}^{-1}$

NMR-Absorptionsspektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):

15	<u><math>\delta</math> (ppm)</u>	
	1,29	(6H; t; $J=7\text{Hz}$ )
	1,6 ~ 2,0	(4H; m)
	2,34	(3H; s)
20	2,90	(2H; m)
	3,75	(3H; s)
	4,06	(4H; Quintett; $J=7\text{Hz}$ )
	5,00	(2H; s)
	6,85	(2H; d; $J=8\text{Hz}$ )
25	7,28	(4H; m)
	7,69	(2H; d; $J=8\text{Hz}$ )

(5) 3,53 g einer 50%igen Natriumhydriddispersion in  
 30 Mineralöl wurden zweimal mit trockenem Petroläther (50 ml) gewaschen und in 60 ml trockenem N,N-Dimethylformamid suspendiert. Zu der Suspension wurden 8,47 g Diäthylphosphonat bei  $80^\circ\text{C}$  im Verlaufe von 25 Minuten zugetropft und die Mischung bei  
 35 derselben Temperatur weitere 25 Minuten lang ge-

709886/0720

5 rührt. Danach wurde die Mischung mit N-(3-Chlor-  
 propyl)-N-benzyloxy-p-toluolsulfonamid (20 g) ver-  
 setzt und die Reaktionsmischung dann 15 Minuten lang  
 unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht. Die  
 10 Reaktionsmischung wurde bis 120°C abgekühlt und bei  
 derselben Temperatur 2 Stunden lang gerührt. Die  
 resultierende Mischung wurde unter vermindertem  
 Druck eingeeengt unter Gewinnung eines restlichen  
 Öls, das in 300 ml Wasser gelöst wurde. Die Lösung  
 15 wurde zweimal mit 400 ml Äthylacetat extrahiert.  
 Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden über  
 Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem  
 Druck eingeeengt unter Gewinnung von 28,9 g rest-  
 lichem Öl. Dieses wurde einer Säulenchromatographie  
 mit Chloroform als Elutionsmittel unterworfen. Die  
 20 die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen  
 wurden gesammelt und unter vermindertem Druck einge-  
 engt unter Gewinnung von Diäthyl-3-(N-benzyloxy-N-  
 tosylamino)-propylphosphonat (25,5 g) in Form einer  
 öligen Substanz.

IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm):

$$\nu_{\max} = 1590, 1350, 1240 \text{ cm}^{-1}$$

25 NMR-Absorptionsspektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$  (ppm)

	1,28	(6H; t; J=7Hz)
30	1,6 ~ 2,0	(4H; m)
	2,35	(3H; s)
	2,89	(2H; m)
	4,05	(4H; Quintett; J=7Hz)
	5,07	(2H; s)
35	7,2 ~ 7,4	(7H; m)
	7,71	(2H; d; J=9Hz)

709886/0720



- (6) Eine Mischung von N-Benzylloxy-N-(2-brom-äthyl)-p-toluolsulfonamid (16,2 g) und Triäthylphosphit (21,0 g) wurde 10 Stunden lang bei 160°C gerührt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Zu der Reaktionsmischung wurden Äthylacetat und Wasser zugesetzt. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert, mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines öligen Rests (20,5 g). Ein kleines Volumen Isopropyläther wurde zum Rückstand zugesetzt unter Gewinnung von Kristallen, die abfiltriert und getrocknet wurden unter Erzielung von kristallinem Diäthyl-2-(N-benzylloxy-N-tosylamino)-äthylphosphonat (10,6 g). Die fragliche Verbindung (2,1 g) wurde auch aus der Mutterlauge durch Säulenchromatographie an Silicagel (Entwicklungsmittel: Chloroform) gewonnen.

$F_p$  78 - 80°C.

#### NMR-Spektrum

$\delta$ (ppm) in $CDCl_3$ :	1,25	(6H; t; $J=7\text{Hz}$ )
	1,85	(2H; m)
	2,36	(3H; s)
	3,14	(2H; m)
	4,01	(4H; m)
	5,06	(2H; s)
	7,14	(5H; s)
	7,38 7,80	} (4H; $AB_q$ ; $J_{AB}=8\text{Hz}$ )

#### Beispiel für die C-N-Bindungsbildung

- (1) N-(p-Methoxybenzyloxy)-p-toluolsulfonamid (9,21g) wurde zu einer Lösung von Natriumäthoxid in absolutem Äthanol (Na : 690 mg, absoluter  $C_2H_5OH$  : 80 ml)

709886/0720

bei 70°C zugesetzt und die Mischung bei dieser Temperatur 1 Stunde lang gerührt. Zu der Mischung wurde Diäthyl-3-brom-propylphosphonat (7,77 g) tropfenweise hinzugegeben, wonach die Reaktionsmischung 6 Stunden lang unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht wurde. Die resultierende Mischung wurde abgekühlt unter Bildung von Ausscheidungen, die abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes. Dieser wurde mit 100ml Äthylacetat und 50 ml Wasser versetzt. Die Äthylacetatschicht wurde abgetrennt und zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines ölligen Rückstandes (13,85 g). Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel mit einer Mischung von 5 Vol-teilen Chloroform und einem Vol.-teil Methanol als Elutionsmittel unterworfen. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung von Diäthyl-3-[N-(p-methoxybenzyloxy)-N-tosylamino]-propylphosphonat (10,50 g) in Form einer ölligen Substanz.

IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm):

$$\nu_{\max} = 1610, 1600, 1370, 1350, 1255, 1170 \text{ cm}^{-1}$$

NMR-Absorptionsspektrum (CDCl<sub>3</sub>):

$\delta$  (ppm)

1,28	(6H; t; J=7Hz)
1,55 ~ 2,05	(4H; m)
2,37	(3H; s)
2,92	(2H; t; J=6Hz)
3,76	(3H; s)
4,07	(4H; Quintett; J=7Hz)

709886/0720

2733658

- 118 -

5,01 (2H; s)  
6,85 (2H; d; J=9Hz)  
7,30 (4H; m)  
7,71 (2H; d; J=9Hz)

5

- (2) Eine Lösung von Äthyl-N-benzyloxycarbamat (7,80 g) in absolutem Äthanol (5 ml) wurde tropfenweise zu einer Lösung von Natriumäthoxid in absolutem Äthanol [Na : 920 mg, absoluter C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH : 100 ml] bei 70°C hinzugegeben und die Mischung bei dieser Temperatur 30 Minuten lang gerührt. Dibutyl-3-chlorpropylphosphonat (10,8 g) wurde tropfenweise zu der Mischung hinzugegeben, wonach die Reaktionsmischung unter Rühren 22 Stunden lang auf Rückflußbedingungen gebracht wurde. Die resultierende Mischung wurde unter Erzielung von Ausscheidungen abgekühlt, die abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines Rückstandes. Dieser wurde mit 100 ml Äthylacetat und 50 ml Wasser versetzt. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes (16,6 g). Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel mit Chloroform als Elutionsmittel unterworfen. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung von öligem Dibutyl-3-(N-benzyloxy-N-äthoxycarbonylamino)-propylphosphonat (7,33 g).

IR(Film)  $\nu_{\max}$  : 1700, 1380, 1270, 1240, 1170 cm<sup>-1</sup>

NMR:  $\delta$  (ppm) in CDCl<sub>3</sub>:

0,90 (6H; t; J=7Hz)

709886/0720

2733658

- 119 -

	1,2-2,1	(15H; m)
	3,52	(2H; t; J=6Hz)
	3,99	(4H; Quartett, J=7Hz)
	4,20	(2H; Quartett; J=7Hz)
5	4,83	(2H; s)
	7,34	(5H; m)

- (3) 580 mg 50%ige Natriumhydriddispersion in Mineralöl wurden mit 10 ml trockenem Petroläther gewaschen und in 20 ml trockenem N,N-Dimethylformamid suspendiert. Zu der Suspension wurden 2,77 g N-Benzyl-oxy-p-toluolsulfonamid bei 70°C hinzugegeben, wonach die Mischung 30 Minuten lang bei 70°C gerührt wurde.
- 15 Die Mischung wurde dann mit 2,71 g Dibutyl-3-chlorpropylphosphonat bei 74°C versetzt, wonach die Reaktionsmischung 30 Minuten lang bei 100°C gerührt und 1,5 Stunden unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht wurde. Die Reaktionsmischung wurde unter
- 20 vermindertem Druck eingeeengt und der erhaltene ölige Rest mit Äthylacetat und Wasser verdünnt. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert und die wässrige Schicht mit Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von öligem Dibutyl-3-(N-benzyl-oxy-N-tosylamino)-propylphosphonat (3,12 g).

IR(Film)  $\nu_{\max}$ : 1600, 1250, 1170  $\text{cm}^{-1}$

30

NMR:  $\delta$  (ppm) in  $\text{CDCl}_3$ :

	0,91	(6H; t; J=7Hz)
	1,0-2,0	(12H; m)
	2,38	(3H; s)
35	2,90	(2H; m)
	4,01	(4H; Quartett; J=7Hz)

709886/0720

5,11 (2H; s)  
7,15-7,50 (7H; m)  
7,74 (2H; d; J=9Hz)

5

(4) 810 mg einer 65%igen Natriumhydriddispersion in Mineralöl wurden zweimal mit 50 ml trockenem Petroläther gewaschen und in 20 ml trockenem N,N-Dimethylformamid suspendiert. Zu der Suspension wurden 5,54 g N-Benzyloxy-p-toluolsulfonamid bei Zimmertemperatur hinzugegeben, wonach die Mischung 15 Minuten lang bei 40°C gerührt wurde. Die Mischung wurde dann mit 4,27 g Diäthyl-3-chlor-propylphosphonat versetzt, wonach die Reaktionsmischung 2 Stunden lang bei 70°C und eine Stunde lang bei 90°C gerührt wurde. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der Rest in 80 ml Äthylacetat und 30 ml Wasser gelöst. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert, zweimal mit 20 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von öligem Diäthyl-3-(N-benzyloxy-N-tosylamino)-propylphosphonat (8,98 g).

10

15

20

25

IR(Film)  $\nu_{\max}$ : 1590, 1350, 1240  $\text{cm}^{-1}$

NMR:  $\delta$  (ppm) in  $\text{CDCl}_3$ ;

1,28 (6H; t; J=7Hz)  
1,6-2,0 (4H; m)  
2,35 (3H; s)  
2,89 (2H; m)  
4,05 (4H; Quintett, J=7Hz)  
5,07 (2H; s)  
7,2-7,4 (7H; m)

30

35

709886/0720

2733658

- 121 -

7,71 (2H; d; J=9Hz)

- (5) 13,9 g Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in 70 ml heißem Methanol gelöst. Zu der Lösung wurde eine Lösung von Natriummethoxid in absolutem Methanol [Na:4,6 g; absoluter CH<sub>3</sub>OH:70 ml] über 15 Minuten hinweg in einer Stickstoffatmosphäre hinzugegeben, wonach die Mischung 30 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Das resultierende Natriumchlorid wurde abfiltriert und mit 10 ml Methanol gewaschen. Zum vereinigten Filtrat und Waschwasser wurden 4,06 g 3-Brom-propylphosphonsäure unter Rühren in Stickstoffatmosphäre hinzugegeben und die resultierende Mischung dann unter vermindertem Druck bei Zimmertemperatur 3 Stunden lang eingeeengt unter Erzielung von 10,4 g Rückstand, der in 5 ml Wasser gelöst wurde. Die Lösung wurde durch eine Säule von 200 ml Anionenaustauscherharz Amberlite<sup>®</sup> IRA 400 (der Röhm & Haas Co.) geschickt, die dann mit 1 l Wasser gewaschen wurde. Danach wurde die gewünschte Verbindung mit 500 ml 1n Salzsäure eluiert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung von 4,01 g Rückstand, der durch eine Säule von Kationenaustauscherharz Amberlite<sup>®</sup> IR 120B (150 ml; der Röhm & Haas Co.) geleitet wurde. Nach Waschen der Säule mit 1 l Wasser wurde die fragliche Verbindung mit 500 ml 1n Salzsäure eluiert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung von 2,48 g Rückstand, der in 5 ml Wasser gelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde mit Natriumbicarbonat auf pH 4 eingestellt, wonach die Mischung über Nacht

709886/0720

stehengelassen wurde unter Gewinnung von kristalliner 3-(N-Hydroxyamino)-propylphosphonsäure (1,47 g) Fp: 151-154°C (Zers.).

5

- (6) 810 mg 50%ige Natriumhydriddispersion in Mineralöl wurden mit 10 ml trockenem Petroläther gewaschen und in 15 ml trockenem N,N-Dimethylformamid suspendiert. Die Suspension wurde tropfenweise unter Eiskühlung mit einer Lösung von Methyl-N-methoxycarbamat (1,47 g) in N,N-Dimethylformamid (3 ml) versetzt. Die Mischung wurde bei der gleichen Temperatur 15 Minuten lang und dann 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung wurden 3,63 g Diäthyl-3-brom-propylphosphonat zuge-  
tropft und die Mischung 45 Minuten lang bei Zimmertemperatur und 45 Minuten lang bei 60°C gerührt. Danach wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der mit 40 ml 3%iger Salzsäure versetzt wurde. Die resultierende Mischung wurde fünfmal mit 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von öligem Diäthyl-3-(N-methoxy-N-methoxycarbonylamino)-propylphosphonat (4,12 g).

10

15

20

25

IR(Flüssigkeitsfilm)

$\nu_{\max}$ : 1720, 1450, 1380, 1280, 1230, 1195,  
1170, 1100, 1110, 965  $\text{cm}^{-1}$

30

NMR

$\delta$ (ppm) in  $\text{CDCl}_3$ ; 1,30 (6H; t; J=7Hz)  
1,5-2,2 (4H; m)  
3,55 (2H; t; J=6Hz)

35

709886/0720

3,62 (3H; s); 3,73 (3H; s);  
 4,08 (4H; Quintett; J=7Hz)

- 5 (7) Zu einer Lösung von 430,6 g Diäthyl-3-chlor-propyl-  
 phosphonat in 2,25 l trockenem N,N-Dimethylformamid  
 wurden 429,2 g Kaliumäthyl-N-äthoxycarbonyloxy-  
 caramat hinzugegeben. Diese Mischung wurde 3 Stun-  
 10 den lang bei 64-66°C gerührt. Nach Abfiltrieren des  
 gebildeten Kaliumchlorids wurde das Filtrat unter  
 vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde  
 in 2,0 l Äthylacetat gelöst und mit 4,0 l Wasser ge-  
 waschen. Die wässrige Schicht wurde zweimal mit  
 15 Äthylacetat (1,2 und 0,8 l) extrahiert. Die vereinig-  
 ten Äthylacetatschichten wurden mit 1,5 l gesättig-  
 ter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über  
 Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem  
 Druck eingeengt unter Gewinnung von öligem Diäthyl-  
 3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-propyl-  
 20 phosphonat (643,7 g).

IR(Flüssigkeitsfilm)

$\nu_{\max}$ : 1780, 1730, 1720 (Stufe)  $\text{cm}^{-1}$

25

NMR

$\delta$  (ppm) in  $\text{CDCl}_3$ : 1,1-1,5 (12H; m)  
 1,6-2,1 (4H; m)  
 3,74 (2H; t; J=6Hz)  
 3,95-4,45 (8H; m)

30

35

- (8) Zu einer Lösung von 28,7 g Diäthyl-5-brom-pentyl-  
 phosphonat in 144 ml trockenem N,N-Dimethylform-  
 amid wurden 21,5 g Kaliumäthyl-N-äthoxycarbonyloxy-  
 caramat hinzugegeben. Diese Mischung wurde 1 Stunde  
 lang bei 30°C gerührt und dann in 600 ml Eiswasser  
 gegossen. Die resultierende Mischung wurde zweimal

709886/0720



mit Äthylacetat (200 bzw. 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden viermal mit Wasser (100 ml) gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet unter Gewinnung von öligem Diäthyl-5-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-pentylphosphonat (36,2 g).

## NMR

$\delta$  (ppm) in  $\text{CDCl}_3$ : 1,14-1,48 (12H; m)  
 1,08-2,08 (8H; m)  
 3,64 (2H; t;  $J=6\text{Hz}$ )  
 3,88-4,46 (8H; m)

- (9) Zu einer Lösung von 17,1 g Di-tert.-butyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat in 55 ml trockenem N,N-Dimethylformamid wurden 11,03 g Kalium-äthyl-N-äthoxycarbonyloxy-carbamate hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten lang unter Eis-Kühlung und 1,5 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 400 ml Eiswasser gegossen und die resultierende Mischung dreimal mit Äthylacetat (300 ml, 200 ml und 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden dreimal mit Wasser (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes (20,23 g). Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel (200 g) mit einer 4:1 Mischung von Chloroform und Äthylacetat als Entwicklungsmittel unterworfen. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung von öligem Di-tert.-butyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-trans-1-propenylphosphonat (8,84 g).

709886/0720

IR(Flüssigkeitsfilm)

$\nu_{\max}$ : 1790, 1730 (breit), 1640, 1250 (breit)  
1170  $\text{cm}^{-1}$

5

NMR

$\delta$  (ppm) in  $\text{CDCl}_3$ : 1,20-1,40 (6H; m)  
1,46 (18H; s)  
4,10-4,45 (6H; m)  
5,92 (1H; m)  
6,54 (1H; m)

10

(10) Zu einer Lösung von 5,34 g Dimethyl-3-brom-trans-1-propenyl-phosphonat in 25 ml N,N-Dimethylformamid wurden 5,01 g Kalium-äthyl-N-äthoxy-carbonyloxy-carbamat hinzugegeben. Nach 10 Minuten Rühren der Reaktionsmischung unter Eis-Kühlung und 50 Minuten bei Zimmertemperatur wurde die Mischung in 250 ml Eiswasser gegossen. Die resultierende Mischung wurde dreimal mit Äthylacetat (200 ml und 2 x 100 ml) extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden mit Wasser (100 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes (4,72 g). Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel (30 g) mit Chloroform als Entwicklungsmittel unterworfen unter Gewinnung von öligem Dimethyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxy-amino)-trans-1-propenylphosphonat (4,07 g).

30

IR(Flüssigkeitsfilm)

$\nu_{\max}$  : 1790, 1720, 1640, 1250 (breit)  $\text{cm}^{-1}$

NMR

35

$\delta$  (ppm) in  $\text{CDCl}_3$  : 1,15-1,45 (6H; m)  
3,72 (6H; d; J=12Hz)

709886/0720

4,0-4,5 (6H; m)  
 5,94 (1H; m)  
 6,85 (1H; m)

5

10

15

20

25

30

35

- (11) Eine Lösung von 23,83 g Diäthyl-3-brom-trans-1-propenylphosphonat in 50 ml N,N-Dimethylformamid wurde tropfenweise zu einer Suspension von Äthyl-N-äthoxycarbonyloxycarbamat (19,94 g) in N,N-Dimethylformamid (100 ml) bei -25 bis -30°C im Verlaufe von 20 Minuten hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang bei -20 bis -30°C und 1 Stunde lang bei -5 bis -10°C gerührt. Danach wurde die resultierende Mischung in eine Mischung von 1 l Wasser und 0,7 l Äthylacetat gegossen. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert und die wässrige Schicht zweimal mit Äthylacetat (300 ml) extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden mit 300 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes (28,89 g), der einer Säulenchromatographie an Silicagel mit einer 4:1 Mischung von Chloroform und Äthylacetat als Entwicklungsmittel unterworfen wurde. Das Eluat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung von öligem Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-trans-1-propenylphosphonat (13,80 g).

IR(Flüssigkeitsfilm)

$\nu_{\max}$  : 1795, 1730, 1640, 1210 (breit), 1170  $\text{cm}^{-1}$

NMR

$\delta$ (ppm) in  $\text{CDCl}_3$  : 1,10-1,45 (12H; m)  
 3,83-4,50 (10H; m)  
 5,95 (1H; m)  
 6,74 (1H; m)

709886/0720

(12) Eine Mischung von 22,8 g Diäthyl-3-chlor-2-methylpropylphosphonat, 21,5 g Kalium-äthyl-N-äthoxycarbonyloxycarbat und 114 ml trockenem N,N-Dimethylformamid wurde 3 Stunden lang bei 80 bis 85°C gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes, der mit einer Mischung von 100 ml Wasser und 100 ml Äthylacetat versetzt wurde. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert und die resultierende wässrige Schicht mit Natriumchlorid gesättigt und erneut mit 50 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung von öligem Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-2-methylpropylphosphonat (30,2 g).

## NMR

20  $\delta$  (ppm) in  $\text{CDCl}_3$  : 1,03-1,53 (15H; m)  
1,46-2,53 (3H; m)  
3,58 (2H; d;  $J=6\text{Hz}$ )  
3,83-4,50 (8H; m)

25 (13) Zu einer Lösung von 55,6 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 100 ml Wasser wurde eine Lösung von 32,0 g Natriumhydroxid in 75 ml Wasser unter Eis-Kühlung und dann 75 ml Methanol hinzugegeben. Zu dieser Lösung wurden 25,5 g Diäthyl-3-brom-propylphosphonat zugesetzt, wonach die Mischung 3 Stunden lang unter Rühren auf 40 bis 45°C erwärmt wurde. Der Methanol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert. Die resultierende wässrige Lösung wurde mit Natriumbicarbonat auf pH 8 eingestellt, dreimal mit Benzol gewaschen, das verworfen wurde (1 x 150 ml und

2 x 100 ml) und dann mit drei 150 ml Portionen Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von öligem Diäthyl-3-(N-hydroxyamino)propylphosphonat (13,05 g).

IR(Flüssigkeitsfilm)

$\nu_{\max}$  : 3350 (breit), 1240, 1170  $\text{cm}^{-1}$

NMR

$\delta$ ppm in $\text{CDCl}_3$	: 1,33	(6H; t; $J=7\text{Hz}$ )
	1,5-2,2	(4H; m)
	2,90	(2H; t; $J=7\text{Hz}$ )
	4,13	(4H; Quintett; $J=7\text{Hz}$ )
	5,94	(2H; breites s)

(14) Zu einer Lösung von 134,4 g Diäthyl-3-brom-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propylphosphonat in 880 ml N,N-Dimethylformamid wurden 88,45 g Kalium-äthyl-N-äthoxycarbonyloxycarbamat unter Eis-Kühlung hinzugegeben und die Mischung 0,5 Stunden bei Zimmertemperatur und dann weitere 2,4 Stunden bei 50 bis 60°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in 1300 ml Wasser gelöst und die Lösung zweimal mit Äthylacetat (1000 ml und 800 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden zweimal mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung (500 ml und 300 ml) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung eines öligen Rückstandes (143,2 g), der einer Säulenchromatographie an Silicagel (700 g) unterworfen und durch Elution mit einer Mischung von Chloroform und Äthylacetat (deren Verhältnis allmählich von 9:1 auf

709886/0720

2733658

- 129 -

1:1 (Vol./Vol.) verändert wurde) und dann mit Äthylacetat fraktioniert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von öligem Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propylphosphonat (62,6 g).

IR(Flüssigkeitsfilm)

10  $\nu_{\max}$  : 1780, 1730, 1220, 1170  $\text{cm}^{-1}$

NMR

15  $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$  : 1,28-1,57 (12H; m)  
1,72 (6H; m)  
2,00 bis 2,60 (2H; m)  
3,45 bis 4,58 (13H; m)  
4,88 (1H; m)

20 Zusätzlich wurden 21,8 g Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-hydroxyamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propylphosphonat aus den späteren Fraktionen der Äthylacetateluat erhalten.

IR(Flüssigkeitsfilm)

25  $\nu_{\max}$  : 3200, 1780, 1730, 1230, 1170  $\text{cm}^{-1}$

NMR

30  $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$  : 1,18-1,52 (9H; m)  
1,68 (6H; m)  
1,90-2,68 (2H; m)  
3,42-4,58 (11H; m)  
4,83 (1H; m)

35 (15) Eine Mischung von 54,0 g Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-2-(tetrahydro-2H-

709886/0720

pyran-2-yloxy)-propylphosphonat, 100 ml Äthanol und 100 ml 0,1n Salzsäure wurde 4 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Beendigung der Umsetzung wurde der Äthanol von der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck abdestilliert unter Gewinnung einer wässrigen Lösung, die dreimal mit Äthylacetat (200 ml und 2 x 50 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten Extrakte wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Gewinnung von öligem Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarboxyloxyamino)-2-hydroxypropylphosphonat (39,25 g).

IR(Flüssigkeitsfilm)

$\nu_{\max}$  : 3350, 1780, 1720, 1220, 1020  $\text{cm}^{-1}$

NMR

$\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$  : 1,1-1,5 (12H; m)  
1,90, 2,20 (2H; d; d;  $J=6\text{Hz}; 18\text{Hz}$ )  
3,4-3,8 (2H; m)  
3,8-4,5 (9H; m)

Beispiel für die Bildung der Hydroxylaminofunktion

- (1) Eine Mischung von 6,5 g Diäthyl-3-(N-butylidenamino)-propylphosphonat-N-oxid, 20 ml Essigsäure und 20 ml konzentrierter Salzsäure wurde 5 Stunden lang unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht. Die resultierende Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines Rückstandes, der in Wasser gelöst und mit Äthylacetat gewaschen wurde. Nach Behandlung mit Aktivkohle wurde die wässrige Schicht unter vermindertem Druck eingeeengt. Der re-

sultierende Rückstand wurde in einem kleinen Äthanolvolumen aufgelöst und unlösliche Materialien abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines Rückstandes, der in 8 ml Wasser gelöst wurde. Die Lösung wurde mit Natriumbicarbonat auf pH 4,0 eingestellt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von 4,5 g eines Öls, das in 8 ml Wasser gelöst und über Nacht bei 5°C stehengelassen wurde. Die resultierenden Kristalle wurden abfiltriert und mit einer kleinen Menge 50%igem wässrigen Äthanol gewaschen unter Gewinnung von kristalliner 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure (0,48 g); Fp = 161-168°C (Zers.)

- (2) Eine Mischung von 16,7 g Diäthyl-3-(N-octylidenamino)-propylphosphonat-N-oxid, 45 ml Essigsäure und 45 ml konzentrierter Salzsäure wurde 6,5 Stunden lang unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines Rückstandes, der in einem kleinen Volumen Wasser aufgelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde mit Äthylacetat gewaschen, mit Aktivkohle behandelt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines Rests, der in einer kleinen Menge Äthanol aufgelöst wurde. Nach Abfiltrieren unlöslicher Materialien wurde das Filtrat zur Trockne eingedampft und der Rückstand in einer kleinen Menge Wasser gelöst. Diese Lösung wurde durch eine mit Anionenaustauscherharz, Amberlite® IR 400 (OH-typ) (der Röhm & Haas Co.), gepackte Säule geschickt. Die fragliche Verbindung wurde mit 1n Salzsäure eluiert. Das Eluat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von 4,5 g eines



2733658

- 132 -

Öls, das durch eine mit einem Kationenaustauscher-  
harz Amberlite<sup>®</sup> IR 120B (H-typ) (der Röhm & Haas Co.)  
gepackte Säule geschickt wurde, aus der dann die  
fragliche Verbindung mit 1n Salzsäure eluiert wur-  
de. Das Eluat wurde unter vermindertem Druck einge-  
engt unter Erzielung von 3,0 g eines Öls, das in  
4 ml Wasser gelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde  
mit Natriumbicarbonat auf pH 4,0 eingestellt und  
über Nacht bei 5°C stehengelassen unter Erzielung  
von Kristallen, die abfiltriert und getrocknet wur-  
den unter Gewinnung von kristalliner 3-(N-Hydroxy-  
amino)-propylphosphonsäure (1,0 g). Die Kristalle  
wurden aus 4 ml Wasser umkristallisiert unter Ge-  
winnung von 0,42 g gereinigter 3-(N-Hydroxyamino)-  
propylphosphonsäure mit einem Fp von 159-162°C (Zers.).

## Hydrolysebeispiele (I)

- (1) Eine Mischung von 3,70 g Dimethyl-3-(N-äthoxycarbo-  
nyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-trans-1-propenylphos-  
phonat und 8,71 g Trimethylbromsilan wurde 30 Minu-  
ten lang unter Eis-Kühlung und 30 Minuten lang bei  
Zimmertemperatur gerührt. Danach wurde die Reaktions-  
mischung unter vermindertem Druck eingeengt unter  
Bildung eines Rückstandes, der mit 25 ml Wasser ver-  
setzt wurde. Nach 1 Stunde Rühren bei Zimmertempe-  
ratur wurde die Mischung dreimal mit Chloroform  
(10 ml) gewaschen und dann unter vermindertem Druck  
eingeengt unter Gewinnung von öliger 3-(N-Äthoxy-  
carbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-trans-1-propenyl-  
phosphonsäure (2,80 g). Ferner wurden die vereinig-  
ten Chloroformschichten mit Wasser (20 ml) extra-  
hiert. Die wässrige Schicht wurde zweimal mit Chloro-  
form (5 ml) gewaschen und unter vermindertem Druck

709886/0720

eingeeengt unter Gewinnung der gleichen gewünschten Verbindung (0,43 g).

IR(Flüssigkeitsfilm)

5  $\nu_{\max}$  : 1780, 1710 (breit), 1640, 1220 (breit)  $\text{cm}^{-1}$

NMR

10  $\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$  : 1,2-1,4 (6H; m)  
4,04-4,46 (6H; m)  
6,03 (1H; m)  
6,55 (1H; m)

(2) 21,18 g Trimethylbromsilan wurden unter Eis-Kühlung zu 12,2 g Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbo-  
15 nyloxyamino)-trans-1-propenylphosphonat hinzugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der in  
20 30 ml Wasser gelöst wurde. Die Lösung wurde 30 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann dreimal mit Chloroform (10 ml) gewaschen. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung von öligem 3-(N-Äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-trans-  
25 1-propenylphosphonat (5,90 g). Ferner wurde die gleiche Verbindung (3,58 g) aus den vereinigten Chloroformschichten durch Extraktion mit Wasser, Waschen des wässrigen Extrakts mit Chloroform und Einengen unter vermindertem Druck gewonnen.

30

IR(Flüssigkeitsfilm)

$\nu_{\max}$  : 1780, 1710 (breit), 1640, 1220 (breit)  $\text{cm}^{-1}$

NMR

35  $\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$  : 1,2-1,4 (6H; m)  
4,04-4,46 (6H; m)

709886/0720

- 134 -

2733658

6,03 (1H; m)

6,55 (1H; m)

- (3) Eine Mischung von 12,9 g Diäthyl-3-(N-hydroxylamino)-propylphosphonat, 65 ml Essigsäure und 130 ml 1n Salzsäure wurde 8 Stunden lang unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht und dann zur Abtrennung von Essigsäure unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Konzentrat wurde durch Behandlung mit Aktivkohle entfärbt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft zur Gewinnung eines öligen Rückstandes (9,5 g), der in 30 ml Wasser gelöst wurde. Die Lösung wurde mit Natriumbicarbonat (ca. 4,2 g) auf pH 4 eingestellt unter Erzielung von 4,80 g kristalliner 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure mit einem Fp von 160-163,5°C (Zers.). Weitere Kristalle der gleichen Verbindung (0,91 g) wurden aus der Mutterlauge nach Stehenlassen über Nacht bei Zimmertemperatur gewonnen (Fp = 159-163°C (Zers.)). Die IR- und NMR-Spektren dieser Kristalle waren denjenigen von authentischen Proben (Fp = 160-166°C (Zers.)) überlagerbar.
- (4) Zu einer Lösung von 5,01 g Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propylphosphonat in 10 ml Methylenchlorid wurden 6,73 g Trimethylbromsilan tropfenweise unter Rühren und Eis-Kühlung hinzugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde lang unter Eis-Kühlung und weitere 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und unter vermindertem Druck eingedampft zur Abtrennung des Lösungsmittels und von nichtumgesetztem überschüssigen Trimethylbromsilan. Der Rest wurde in 50 ml Wasser gelöst, 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt und zweimal mit Chloroform (20 ml

709886/0720

5 bzw. 10 ml) gewaschen. Die vereinigten Chloroform-  
Waschflüssigkeiten wurden mit 30 ml Wasser extra-  
hiert. Der wässrige Extrakt wurde nochmals mit 5 ml  
Chloroform extrahiert und mit der oben verbliebenen  
wässrigen Lösung vereinigt und dann unter verminder-  
tem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung  
eines teerartigen Rests. Dieser wurde in 40 ml Wasser  
gelöst, mit 300 mg Aktivkohle behandelt und unter  
vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Ge-  
10 winnung von öligem 3-(N-Äthoxycarbonyl-N-hydroxyl-  
amino)-2-hydroxypropylphosphonsäure (2,6 g).

## NMR

15  $\delta$  ppm in D<sub>2</sub>O : 1,37 (3H; t; J=7Hz)  
1,98-2,62 (2H; m)  
3,40-4,00 (2H; m)  
4,15-4,55 (3H; m)

20 (5) 122 g Trimethylbromsilan wurden zu einer Lösung von  
79,4 g Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyl-  
oxyamino)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-propyl-  
phosphonat in 160 ml Methylenchlorid unter Eis-Küh-  
lung und Rühren innerhalb von 15 Minuten zugetropft.  
Die Mischung wurde weiter 1 Stunde lang bei 0-5°C  
25 und weitere 2,5 Stunden lang bei Zimmertemperatur  
gerührt und dann unter vermindertem Druck einge-  
dampft. Der ölige Rückstand wurde in 500 ml Wasser  
gelöst, 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt  
und dann zweimal mit Chloroform (200 ml und 100 ml)  
30 gewaschen, um Bis-(trimethylsilyl)-äther zu entfer-  
nen. Die vereinigten Chloroform-Waschflüssigkeiten  
wurden einmal mit 50 ml Wasser rückextrahiert. Die  
vereinigten wässrigen Schichten wurden unter vermin-  
dertem Druck eingedampft. Der dunkelbraune, ölige  
35 Rückstand wurde in 300 ml Wasser gelöst, zweimal

mit je 150 ml Chloroform und dann mit 100 ml Äthyl-  
acetat gewaschen, mit 2,5 g Aktivkohle behandelt  
und unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige  
Rest wurde in 750 ml 1n Salzsäure gelöst, mit 2,5 g  
5 Aktivkohle behandelt und dann 13,5 Stunden lang auf  
Rückflußbedingungen erhitzt. Die Mischung wurde un-  
ter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rest  
wurde in einer Mischung von 50 ml Wasser und 100 ml  
Methanol gelöst (eingestellt auf etwa pH 4 mit Pro-  
pylenoxid) und mit 300 ml Äthanol verdünnt. Die öli-  
gen Ausscheidungen wurden durch Dekantieren gesam-  
melt und in 60 ml Wasser aufgelöst. Diese wässrige  
Lösung wurde mit 120 ml Methanol unter Aufheizen auf  
10  $60^{\circ}\text{C}$  verdünnt und dann über Nacht bei Zimmertempera-  
tur stehengelassen. Die Ausscheidungen wurden durch  
15 Filtrieren gesammelt, zweimal mit 80%igem wässrigen  
Methanol (je 20 ml Portionen) und Methanol (20 ml)  
gewaschen und dann auf Phosphorpentoxid getrocknet  
unter Erzielung von 2-Hydroxy-3-(N-hydroxylamino)-  
propylphosphonsäure (10,60 g); Fp =  $153-155^{\circ}\text{C}$ .  
20

IR (Nujol):

$\nu_{\text{max}}$  : 3450, 3600 - 2200, 1610, 1580, 1200  
1110, 1050, 910  $\text{cm}^{-1}$

NMR

$\delta$  ppm in  $\text{D}_2\text{O}$  : 1,75, 2,08 (2H; d; d;  $J=7\text{Hz}; 18\text{Hz}$ )  
3,0-3,7 (2H; m)  
4,0-4,5 (1H; m)

- (6) Zu einer Lösung von 24,0 g Diäthyl-3-(N-äthoxycarbo-  
nyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-2-hydroxypropylphos-  
phonat in 50 ml Methylenchlorid wurden 41 ml Tri-  
35 methylbromsilan unter Eis-Kühlung zugetropft, wonach

709886/0720

die Mischung 0,5 Stunden lang bei der gleichen Temperatur und dann weitere 2,5 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Chloroform und der Trimethylbromsilan-  
5 Überschuß von der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck abdestilliert unter Gewinnung eines Rückstandes, der in 125 ml Wasser gelöst und 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Diese wässrige  
10 Lösung wurde dreimal mit je 30 ml Chloroform gewaschen und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung eines Rückstandes, der in 240 ml 1n Salzsäure gelöst und 15 Stunden lang auf Rückflußbedingungen erhitzt wurde. Die resultierende wässrige Lösung wurde unter vermindertem Druck  
15 zur Trockne eingedampft unter Gewinnung eines Rückstandes, der in 60 ml Wasser gelöst, mit 500 mg Aktivkohle entfärbt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft wurde. Der so erhaltene Rückstand wurde in einer Mischung von 20 ml Wasser  
20 und 40 ml Methanol gelöst und mit etwa 25 ml Propylenoxid auf pH 3-4 eingestellt, um ölige Materialien auszuscheiden. Ferner wurde diese Lösung mit 80 ml Äthanol versetzt und zur vollständigen Ausfällung dieser Materialien für eine Weile stehengelassen.  
25 Die Materialien wurden durch Dekantieren gesammelt und in 20 ml Wasser gelöst. Die unlöslichen Materialien wurden durch Filtrieren entfernt und das Filtrat mit 35 ml Methanol bei 50 bis 60°C versetzt. Die resultierende Lösung wurde 3,5 Stunden lang bei  
30 Zimmertemperatur stehengelassen und sich ausscheidende Kristalle durch Filtrieren gesammelt, zweimal mit Methanol (10 ml) gewaschen und auf Phosphorpentoxid getrocknet unter Gewinnung von 5,9 g 2-Hydroxy-3-(N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure.

709886/0720

Diese fragliche Verbindung wurde durch Vergleich ihrer IR- und NMR-Spektren mit denjenigen der Verbindung des obigen Beispiels (5) identifiziert.

5

#### Hydrolysebeispiele (II)

- 10 (1) Eine Mischung von 3,0 g Diäthyl-3-[N-(p-methoxybenzyloxy)-N-tosylamino]-propylphosphonat, 25 ml 6n Salzsäure und 25 ml Essigsäure wurde 12 Stunden lang unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines bräunlichen, öligen Rückstandes. Dieser wurde mit 100 ml Äthyläther gewaschen, wonach 100 ml Wasser unter Rühren hinzugegeben wurden. Unlösliche Materialien wurden von der Mischung abfiltriert, wonach das Filtrat mit Äthyläther gewaschen und dann mit Aktivkohle behandelt wurde. Die wässrige Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines schwach gelblichen öligen Rückstandes. Dieser wurde im Exsiccator unter vermindertem Druck über Nacht stehengelassen unter Erzielung von Kristallen, die mit Äthyläther gewaschen wurden unter Erzielung von 25 1,50 g p-Toluolsulfonsäuresalz von 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure in Form von schwach gelblichen Kristallen mit einem Fp von 129-135°C.
- 30 (2) Eine Mischung von 28,4 g Dibutyl-3-[N-(p-methoxybenzyloxy)-N-tosylamino]-propylphosphonat, 280 ml 6n Salzsäure und 280 ml Essigsäure wurde 20 Stunden lang unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines Rückstandes, 35 der dann mit Wasser versetzt wurde. Die Mischung

709886/0720

2733658

- 139 -

5 wurde mit Aktivkohle behandelt und dann unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines öli- gen Rückstandes, der mit Äther gewaschen und unter vermindertem Druck getrocknet wurde. Der erhaltene Feststoff wurde mit Acetonitril und Äthyläther ge- waschen unter Gewinnung von p-Toluolsulfonsäuresalz von 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure (12,4 g) in Form von Kristallen mit einem Fp von 129-135°C.

10 Eine Lösung von p-Toluolsulfonsäuresalz von 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure (12,0 g), das wie vorstehend erhalten worden war, in 100 ml Wasser wurde durch eine mit Kationenaustauscherharz, Amber- lite<sup>®</sup> IR 120B (der Röhm & Haas Co.; H<sup>+</sup> Typ) ge-  
15 packte Säule geschickt. Die Säule wurde mit 800 ml Wasser gewaschen und die Elution dann mit 800 ml 1n Salzsäure durchgeführt. Das Eluat wurde zur voll- ständigen Entfernung von Wasser unter vermindertem Druck eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde  
20 mit 300 ml Acetonitril "pulverisiert" unter Erzie- lung eines Pulvers, das zweimal mit Äthyläther (50 ml) gewaschen wurde unter Erzielung von 4,30 g pulver- förmigem Salzsäuresalz von 3-(N-Hydroxylamino)-pro- pylphosphonsäure.

25

NMR Absorptionsspektrum (DMSO-d<sub>6</sub>)

	<u>δ(ppm)</u>	
	1,4 ~ 2,2	(4H; m)
30	3,16	(2H; m)

(3) Eine Mischung von 13,2 g Diäthyl-3-(N-benzyloxy-N-  
tosylamino)-propylphosphonat, 130 ml konzentrierter  
Salzsäure und 130 ml Essigsäure wurde 45 Stunden  
35 lang unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht.  
Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem

709886/0720



Druck eingeengt unter Erzielung eines Rückstandes, zu dem dann Wasser und Aktivkohle zugesetzt wurden, wonach die Mischung filtriert wurde. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeengt und das resultierende restliche Öl (8,59 g) wurde in 25 ml Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 2,08 g Pyridin und 5 ml Äthanol versetzt und dann über Nacht bei 4°C stengelassen unter Erzielung von 2,30 g kristalliner 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure mit einem Fp von 160~166°C (Zers.).

(4) Eine Mischung von 6,04 g Dibutyl-3-[N-isobutoxycarbonyl-N-(p-methoxybenzyloxy)-amino]-propylphosphonat, 60 ml konzentrierter Salzsäure und 60 ml Essigsäure wurde 21 Stunden lang unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeengt und der Rest mit Wasser versetzt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der mit Acetonitril gewaschen und dann in 10 ml Wasser gelöst wurde. Zu der Lösung wurden 800 ml Pyridin und 4 ml Äthanol hinzugegeben und die Mischung dann über Nacht bei 4°C stengelassen unter Gewinnung von 1,02 g kristalliner 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure mit einem Fp von 160~166°C (Zers.).

(5) Eine Lösung von 6,72 g Dibutyl-3-(N-benzyloxy-N-äthoxycarbonylamino)-propylphosphonat in 70 ml Essigsäure und 70 ml konzentrierter Salzsäure wurde 48 Stunden lang unter Rühren auf Rückflußbedingungen gebracht. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung eines ölligen Rückstandes, der dann mit 30 ml Wasser versetzt wurde. Die Lösung wurde mit 20 ml Äthylacetat ge-

709886/0720

waschen, mit Aktivkohle behandelt und dann unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes (2,60 g). Der Rückstand wurde in 5 ml Wasser gelöst und die Lösung mit 1,08 g Pyridin und 2 ml Äthanol versetzt. Die Mischung wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen unter Gewinnung von 1,12 g kristalliner 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure.

10 NMR:  $\delta$  (ppm in  $D_2O$  :

1,3-2,4 (4H; m)

3,37 (2H; t)

15

(6) Eine Mischung von 4,0 g Diäthyl-3-(N-methoxy-N-methoxycarbonylamino)-propylphosphonat, 20 ml Essigsäure und 20 ml konzentrierter Salzsäure wurde 15 Stunden lang auf Rückflußbedingungen gebracht. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der in 15 ml Äthanol gelöst wurde. Die Lösung wurde mit Pyridin neutralisiert unter Erzielung von Kristallen, die durch Filtrieren abgesondert, mit einer kleinen Menge Äthanol gewaschen und getrocknet wurden, unter Gewinnung von kristalliner 3-(N-Methoxyamino)-propylphosphonsäure (1,52 g); Fp = 167-169°C (Zers.).

30 IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 3400 - 2000, 1630, 1545, 1235,  
1125, 1050, 980, 925, 905  $cm^{-1}$

NMR

35  $\delta$  (ppm) in  $D_2O$  : 1,3-2,3 (4H; m)  
3,42 (2H; t; J=7Hz)  
3,90 (3H; s)

709886/0720

- (7) Eine Lösung von 146,0 g Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-propylphosphonat in 1020 ml konzentrierter Salzsäure wurde 9 Stunden lang auf Rückflußbedingungen gebracht. Nach Einengen der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in 200 ml Wasser gelöst und mit 6 g Aktivkohle behandelt. Die Aktivkohle wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeengt und das resultierende Öl (86,7 g) in 160 ml Wasser gelöst. Nach Einstellung des pH-Wertes der Lösung auf 4,0 mit 30%igem wässrigen Ammoniak unter Eiskühlung wurden 80 ml Äthanol hinzugegeben unter Erzielung von Kristallen, die abfiltriert und mit 80 ml Äthanol gewaschen wurden unter Gewinnung von 37,78 g kristalliner 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure.

Die Mutterlauge und die Äthanol-Waschflüssigkeiten wurden vereinigt und über Nacht stehengelassen unter Erzielung der gleichen kristallinen fraglichen Verbindung (6,07 g) mit einem Fp von 162 - 164°C (Zers.).

IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 1640, 1595, 1240, 1220, 1190  $\text{cm}^{-1}$

NMR

$\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$  : 1,3-2,35 (4H; m)  
3,36 (2H; t;  $J=7\text{Hz}$ )

- (8) Eine Mischung von 90,0 g Diäthyl-5-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-pentylphosphonat und 630 ml konzentrierter Salzsäure wurde 14 Stunden lang auf Rückflußbedingungen gebracht und unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines

709886/0720

Rückstandes, der in 200 ml Wasser gelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde mit Äthylacetat gewaschen, mit Aktivkohle behandelt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von 53,7 g eines öiligen Rückstandes. Dieser wurde in einer 1:2 Mischung von Wasser und Methanol gelöst. Die Lösung wurde mit 28 %igem wässrigen Ammoniak unter Eiskühlung auf pH 4,0 eingestellt unter Erzielung von Ausscheidungen, die abfiltriert, mit Methanol gewaschen und zur Erzielung roher Kristalle getrocknet wurden. Die Kristalle wurden im 20-fachen Volumen Wasser unter Erwärmen gelöst, mit Aktivkohle behandelt und dann auf Zimmertemperatur abgekühlt. Die Lösung wurde dann mit 100 ml Äthanol versetzt und über Nacht bei 4°C stehengelassen unter Erzielung von Kristallen, die abfiltriert und getrocknet wurden unter Gewinnung von 18,8 g kristalliner 5-(N-Hydroxylamino)-pentylphosphonsäure mit einem Fp von 184-185,5° (Zers.).

## NMR

$\delta$  (ppm) in D<sub>2</sub>O : 1,20-2,02 (8H; m)  
3,30 (2H; t; J=7Hz)

- (9) Zu einer Lösung von 12,5 g Diäthyl-2-(N-benzyloxy-N-tosylamino)-äthylphosphonat in 65 ml Essigsäure wurden 130 ml konzentrierte Salzsäure hinzugegeben. Die Mischung wurde 42 Stunden lang bei 140°C unter Rückfluß behandelt, unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der in 60 ml Wasser gelöst wurde. Zu der wässrigen Lösung wurden 60 ml Äthylacetat hinzugegeben und die wässrige Schicht abgesondert, mit Äthylacetat gewaschen, mit Aktivkohle behandelt und unter vermindertem

2733658

- 144 -

Druck eingeeengt unter Erzielung von 8,9 g eines öligen Rückstandes, der in 50 ml Äthanol gelöst und zur Erzielung von Kristallen mit Pyridin auf pH 4,0 eingestellt wurde. Die Kristalle wurden durch Filtrieren abgesondert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet unter Gewinnung von 3,5 g kristalliner 2-(N-Hydroxylamino)-äthylphosphonsäure, die aus einer 2:1 Mischung von Wasser und Äthanol umkristallisiert wurde zur Erzielung von Kristallen der gleichen Verbindung (2,4 g) mit einem Fp von 173-173,5°C (Zers.).

NMR

$\delta$ (ppm) in D<sub>2</sub>O : 2,04 (2H; m),  
3,60 (2H; m)

- (10) Eine Mischung von 8,60 g Di-tert.-butyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-trans-1-propenylphosphonat und 250 ml 1n Salzsäure wurde 15 Stunden lang auf Rückflußbedingungen gebracht. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der in 100 ml Wasser gelöst und mit Aktivkohle behandelt wurde. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung von 4 g eines Rückstandes, der in 10 ml Wasser gelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde mit 1n Natronlauge auf pH 4 gebracht und durch eine Säule mit Anionenaustauscherharz, Amberlite<sup>®</sup> IRA-400 (der Röhm & Haas Co.; OH<sup>-</sup>-Form), geschickt. Die fragliche Verbindung wurde von dem Harz mit 1n Salzsäure eluiert und das Eluat unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung von 3,4 g eines öligen Rückstandes, der in einer Mischung von 0,5 ml Wasser und 20 ml Äthanol gelöst wurde. Die Lösung wurde mit Pyridin auf pH 4 eingestellt und unter vermindertem Druck eingeeengt zur Gewinnung eines Rückstandes, der mit

709886/0720

Methanol "pulverisiert" wurde unter Erzielung von 1 g Pulver. Dieses wurde in 0,5 ml Wasser gelöst und die wässrige Lösung mit Methanol versetzt unter Erzielung von Ausscheidungen, die abfiltriert und getrocknet wurden, unter Gewinnung von 280 mg pulverförmiger 3-(N-Hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure. Die gleiche fragliche Verbindung (120 mg) wurde ferner aus der Mutterlauge gewonnen.

IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 1630, 1260  $\text{cm}^{-1}$

NMR

$\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$  : 3,99 (2H; d.d.  $J=5$  und 1Hz)  
6,05-6,65 (2H; m)

(11) Eine Mischung von 8,53 g 3-(N-Äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-trans-1-propenylphosphonsäure und 250 ml 1n Salzsäure wurde 16 Stunden lang auf Rückflußbedingungen gebracht. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der in 30 ml Wasser gelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde mit 0,5 g Aktivkohle behandelt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung von 5,85 g eines öligen Rückstandes, der in 10 ml Wasser gelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde durch eine Säule mit 100 ml Anionenaustauscherharz, Amberlite<sup>®</sup> IRA 400, geschickt. Die Säule wurde mit 600 ml Wasser gewaschen und die fragliche Verbindung mit 300 ml 1n Salzsäure eluiert. Das Eluat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung von 3,9 g eines öligen Rückstandes, der mit 10 ml Äthanol und 2 ml Wasser versetzt wurde. Die Mischung wurde mit Pyridin auf pH 4-4,5 eingestellt und dann mit

30 ml Äthanol versetzt. Die überstehende Flüssigkeit wurde abdekantiert unter Gewinnung eines Rückstandes, der mit 30 ml Äthanol "pulverisiert" wurde, unter Gewinnung von 2,38 g pulverförmiger 3-(N-Hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure.

IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 1630, 1260  $\text{cm}^{-1}$

10

NMR

$\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$  : 3,99 (2H; d, d;  $J=5$  und 1Hz)  
6,05-6,65 (2H; m)

15

(12) Eine Mischung von 28,3 g Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-2-methylpropylphosphonat und 280 ml konzentrierter Salzsäure wurde 18 Stunden lang auf Rückflußbedingungen gebracht und dann unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der mit einer Mischung von 100 ml Wasser und 100 ml Äthylacetat versetzt wurde. Von der resultierenden Mischung wurde die wässrige Schicht abgesondert, mit Aktivkohle behandelt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der in einer Mischung von 30 ml Methanol und 15 ml Wasser gelöst wurde. Die Lösung wurde mit wässrigem Ammoniak auf pH 4,0 unter Eis-Kühlung eingestellt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines Rückstandes, der durch eine Anionenaustauscherharzsäule Amberlite <sup>®</sup> IRA-400 (OH'-Form) geschickt wurde. Die Säule wurde mit Wasser gewaschen und die fragliche Verbindung dann mit 1n Salzsäure eluiert. Das Eluat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von 9,6 g öligem 3-(N-Hydroxylamino)-2-methylpropylphosphonsäure-hydrochlorid.

20

25

30

35

## NMR

$\delta$  (ppm) in  $D_2O$  : 1,22 (3H; d; J=6Hz)  
 1,58-2,58 (3H; m)  
 3,32 (2H; d; J=6Hz)

5

10

15

20

25

30

- (13) Eine Lösung von 14,0 g Natriumhydroxid in 175 ml Wasser wurde auf Rückflußbedingungen erhitzt, wobei Stickstoffgas hindurchgeleitet wurde. Zu dieser Lösung wurden 24,8 g Diäthyl-3-(N-äthoxycarbonyl-N-äthoxycarbonyloxyamino)-propylphosphonat hinzugeben und die Mischung 1,5 Stunden lang unter Rühren und Stickstoffatmosphäre auf Rückflußbedingungen erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit 10%iger Salzsäure auf pH 4,0 eingestellt und dann unter vermindertem Druck auf etwa die Hälfte des ursprünglichen Volumens eingeengt. Das wässrige Konzentrat wurde mit 10%iger Salzsäure auf pH 1,0 gebracht, mit drei 50 ml Portionen n-Butanol gewaschen, der verworfen wurde, und mit 20%iger Natronlauge auf pH 4,0 eingestellt und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde in 50 ml Äthanol gelöst und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft zur möglichst gründlichen Abtrennung von restlichem Wasser. Der feste Rest wurde in 120 ml heißem Methanol gelöst und unlöslicher Feststoff (Natriumchlorid) abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der so erhaltene kristalline Rückstand wurde mit 100 ml Äthanol behandelt und durch Filtrieren gesammelt unter Gewinnung von Monoäthyl-3-(N-hydroxylamino)-propylphosphonat (6,5 g).

## NMR

$\delta$  ppm in  $D_2O$  : 1,22 (3H; t; J=7Hz)  
 1,48-2,20 (4H; m)

35



- 148 -

2733658

3,37 (2H; t; J=6Hz)  
3,89 (2H; Quintett)

- 5 (14) Eine Lösung von 2,4 g 3-(N-Äthoxycarbonyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure in  
100 ml 1n Salzsäure wurde 14 Stunden lang auf Rück-  
flußbedingungen erhitzt. Die Reaktionsmischung wur-  
de dann unter vermindertem Druck zur Trockne einge-  
10 dampft unter Erzielung eines Rückstandes, der mit  
20 ml Wasser versetzt, zweimal mit je 10 ml Chloro-  
form gewaschen und mit 200 mg Aktivkohle entfärbt  
wurde. Die Aktivkohle wurde abfiltriert und das  
Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockne einge-  
15 dampft zur Gewinnung eines dunkelrötlichen Öls,  
das mit 3 ml Wasser versetzt und mit 28%igem wäss-  
rigen Ammoniak auf pH 4,0 eingestellt wurde. Diese  
wässrige Lösung wurde mit Methanol verdünnt und  
bei Zimmertemperatur stengelassen, wonach die aus-  
20 geschiedenen Kristalle durch Filtrieren gesammelt  
wurden unter Gewinnung von 0,62 g 2-Hydroxyl-3-  
(N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure.

25 Diese fragliche Verbindung wurde durch Vergleich  
ihrer IR- und NMR-Spektren mit denjenigen der Ver-  
bindung von Beispiel (5) der Hydrolyse (I) iden-  
tifiziert.

709886/0720

Beispiele für Acylierungen

(1) 4,51 g Essigsäureanhydrid wurden zu einer Suspension von 3,80 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure in 20 ml Wasser bei Zimmertemperatur unter Rühren hinzugegeben. Nach Fortsetzung des Rührens für 1,5 Stunden wurde die resultierende Mischung mit 1 n Natronlauge auf pH 2,5 gebracht und dann unter vermindertem Druck eingeengt. Zum restlichen Öl wurden 40 ml Wasser hinzugegeben, wonach erneut unter vermindertem Druck eingeengt wurde. Diese Verfahrensweise wurde nochmals wiederholt. Das restliche Öl wurde zweimal mit 60 ml Äthyläther gewaschen und dann in 5 ml Äthanol gelöst. Zu der Lösung wurden zur Wiederausfällung des Öls 50 ml Äthyläther zugesetzt und die obere Schicht durch Dekantieren entfernt. Diese Verfahrensweise wurde nochmals wiederholt. Das so erhaltene Öl wurde in 50 ml Wasser aufgelöst und die Lösung auf pH 6,5 gebracht und dann unter Erzielung eines schaumigen Rückstandes unter vermindertem Druck eingeengt. Dieser Rückstand wurde mit n-Butanol versetzt und zur vollständigen Entfernung von Wasser unter vermindertem Druck eingeengt. Das resultierende restliche Öl wurde mit Isopropanol in einen Feststoff verwandelt und das erhaltene Pulver mit Isopropanol bzw. Äthyläther gewaschen und dann zu einem rohen Pulver (5,58 g) getrocknet. Dieses rohe Pulver wurde aus einer Mischung von Methanol und Aceton umkristallisiert unter Erzielung von 3,75 g 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure mononatriumsalz. Fp: 187~188°C (Zers.).

(2) 980 mg p-Toluolsulfonsäuresalz von 3-(N-Hydroxylamino)propylphosphonsäure wurden in einer Mischung von 12 ml Wasser, 12 ml 1 n Kalilauge und 20 ml Aceton gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 1,70 g Benzoylchlorid in 12 ml trockenem Aceton unter Eiskühlung und Rühren zugetropft, wobei die Lösung mit 1 n Kalilauge auf pH 7,5 - 9 gehalten wurde. Die resultierende

709886/0720

- 150 -

Mischung wurde auf pH 10 gebracht und 1 Stunde lang gerührt, wonach der pH-Wert der Mischung auf 7 eingestellt und Aceton unter vermindertem Druck abdestilliert wurde. Der resultierende Rückstand wurde mit 10 %iger Salzsäure auf pH 4 eingestellt und mit Äthyläther gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit 10 %iger Salzsäure auf pH 1,6 eingestellt und dann zur Erzielung von 150 ml Lösung mit Wasser versetzt. Die Lösung wurde durch eine Aktivkohlesäule geschickt. Nach Waschen der Säule mit Wasser wurde mit 70 %igem wässrigen Aceton eluiert. Das Eluat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines restlichen Öls (960 mg). Diese Reinigungsoperation mit einer Aktivkohlesäule wurde nochmals wiederholt unter Gewinnung von 460 mg restlichem Öl. Dieses wurde in 30 ml Wasser aufgelöst und die Lösung mit 1 n Natronlauge auf pH 6,5 eingestellt. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und der erhaltene Rückstand mit Äthanol "pulverisiert" unter Erzielung von pulverförmigen 3-(N-Benzoyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mono-natriumsalz.

NMR-Absorptionsspektrum ( $D_2O$ ):

	$\delta$ (ppm)	
25	1,8 ~ 2,1	(4H; m)
	3,77	(2H; t; J=6Hz)
	7,57	(5H; s)

(3) 1350 mg Thienylacetylchlorid wurden zu einer Lösung von 755 mg 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure und 1,26 g Natriumbicarbonat in einer Mischung von 15 ml Wasser und 10 ml Methanol unter Eis-Kühlung und Rühren über 1,5 Stunden hinweg tropfenweise hinzugegeben, wobei die Reaktionsmischung mit 5 %iger Natriumbicarbonatlösung bei pH 7-8 gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde dann auf pH 10 eingestellt und unter Eis-Kühlung

709886/0720

- 151 -

weitere 45 Minuten lang gerührt. Die resultierende Mischung wurde mit 10 %iger Salzsäure auf pH 7 eingestellt und Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde mit 10 %iger Salzsäure auf  
5 pH 2 gebracht, zweimal mit Äthyläther (30 ml) gewaschen und dann dreimal mit n-Butanol (30 ml) extrahiert. Die vereinigten n-Butanolschichten wurden unter vermindertem Druck getrocknet unter Erzielung von 960 mg 3-(N-Hydroxyl-N-thienylacetyl-amino)propylphosphonsäure in Form von Pulver.  
10 Das Pulver wurde aus einer Mischung von Äthanol und Äthyläther umkristallisiert unter Erzielung von 200 mg 3-(N-Hydroxyl-N-thienylacetyl-amino)-propylphosphonsäure in Form von farblosen Nadeln mit einem Fp von 128~131°C (Zers.).

15

(4) Eine Lösung von 2,85 g N-Benzoyloxycarbonyl-aminoacetylchlorid in 5 ml Äthyläther wurde tropfenweise zu einer Lösung von 985 mg 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure und 1,51 g Natriumbicarbonat in  
20 einer Mischung von 20 ml Wasser und 20 ml Methanol unter Rühren und Eis-Kühlung tropfenweise hinzugegeben, wobei die Reaktionsmischung mit 5 %iger wässriger Natriumbicarbonatlösung auf pH 7-8 eingestellt bzw. gehalten wurde. Es wurde 1 Stunde lang weitergerührt, wonach die  
25 Mischung mit 1 n Natronlauge auf pH 10 eingestellt und bei der gleichen Temperatur 45 Minuten lang gerührt wurde. Die resultierende Mischung wurde auf pH 7 gebracht und Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert. Die resultierende wässrige Lösung wurde mit 10 %iger Salzsäure  
30 auf pH 2 eingestellt und mit 30 ml Äthylacetat gewaschen, wonach die Lösung mit 10 %iger Salzsäure auf pH 1 eingestellt und dann zweimal mit 30 ml n-Butanol extrahiert wurde. Die vereinigten n-Butanolschichten wurden unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der aus Äther kristallisiert wurde unter Erzielung von 720 mg 3-[N-(N-Benzoyloxycarbonylaminoacetyl)-

35

709886/0720

- 152 -

N-hydroxylamino]-propylphosphonsäure in Form von Kristallen mit einem Fp von  $101 \sim 105^{\circ}\text{C}$ .

Die erhaltene 3-[N-(N-Benzylloxycarbonylaminoacetyl)-N-hydroxylamino]-propylphosphonsäure wurde in der nachfolgenden Weise zur 3-(N-Aminoacetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure hydrolysiert.

1 ml 48 %ige Bromwasserstoffsäure wurde unter Eiskühlung zu einer Lösung von 3-[N-(N-Benzylloxycarbonylaminoacetyl)-N-hydroxylamino]-propylphosphonsäure (200 mg) in Essigsäure (1 ml) hinzugegeben und die Reaktionsmischung 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt. Zu der resultierenden Mischung wurden 20 ml trockener Äthyläther zur Ausfällung eines Öls hinzugegeben. Dieses Öl wurde abgetrennt, zweimal mit trockenem Äthyläther (10 ml) gewaschen und dann in 0,5 ml Wasser aufgelöst. Die Lösung wurde mit Pyridin auf pH 4 eingestellt und zur Erzielung von Ausfällungen mit 5 ml Äthanol versetzt. Die obere Schicht wurde abdekantiert und die Ausfällungen wurden mit 10 ml Äthyläther "pulverisiert" unter Erzielung von 40 mg 3-(N-Aminoacetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure in Form von Pulver.

IR-Absorptionsspektrum (Nujol):

$$\nu_{\max} = 3400 \sim 2600, 1650, 1270, 1220, 1110, 1030 \\ 900 \text{ cm}^{-1}$$

NMR-Absorptionsspektrum ( $\text{D}_2\text{O}$ ):

$\delta$ (ppm)	
1,6 ~ 2,2	(4H; m)
3,67	(2H; t; J = 5Hz)
4,05	(2H; s)

709886/0720

- 153 -

- (5) 20 ml Ameisensäure wurden bei 0-5°C über 15 Minuten hinweg unter Rühren zu 40 ml Essigsäureanhydrid zugetropft. Nach weiteren 10 Minuten Rühren bei der gleichen Temperatur und dann bei 45-50°C für 15 Minuten wurde die Mischung auf 0-5°C abgekühlt. Zu dieser abgekühlten Mischung wurde eine Lösung von 32,8 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure in 60 ml Ameisensäure bei der gleichen Temperatur über 20 Minuten hinweg zugetropft, wonach weitere 45 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt und die resultierende Mischung dann unter vermindertem Druck eingeeengt wurde. Der Rückstand wurde in 300 ml Äthanol aufgelöst, mit 6 g Aktivkohle behandelt und dann filtriert. Das Filtrat wurde mit 200 ml Äthanol verdünnt und unter Rühren und Eis-Kühlung mit 28 ml 28 %igem wässrigen Ammoniak behandelt unter Erzielung einer öligen Ausscheidung. Diese wurde durch Dekantieren abgesondert und in 120 ml Wasser aufgelöst. Die wässrige Lösung wurde mit 4 g Aktivkohle behandelt und filtriert. Zum wässrigen Filtrat wurden 800 ml Äthanol bei 80°C zugesetzt und die Mischung über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen unter Erzielung von kristallinem 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-monoammoniumsalz (30,55 g) mit einem Fp von 158-160,5°C (Zers.). Weiteres Monoammoniumsalz (4,35 g) wurde aus der Mutterlauge durch Einengen auf etwa 100 ml unter vermindertem Druck und Vermischen mit 300 ml Äthanol und 2 Stunden Stehenlassen bei Zimmertemperatur gewonnen.
- (6) Zu einer gekühlten Mischung von 2ml Ameisensäure und 4 ml Essigsäureanhydrid von 0-5°C, die wie oben hergestellt worden war, wurden 3,28 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure zugetropft und die Mischung 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Der ölige Rückstand wurde mit Äther (50 ml x 3)

709886/0720

gewaschen und dann in 60 ml Wasser aufgelöst. Die wässrige Lösung wurde mit 1 n Natronlauge auf pH 4,8 eingestellt und unter vermindertem Druck eingeengt. Der Rest wurde in 50 ml Methanol gelöst und mit 10 ml Äthanol bei 60°C versetzt unter Erzielung einer öligen Ausscheidung, die durch Dekantieren abgetrennt wurde. Die alkoholische Lösung wurde mit 50 ml Äthanol behandelt unter Erzielung fester Ausscheidungen, die durch Filtrieren gesammelt, mit Äthanol gewaschen und getrocknet wurden unter Erzielung von 3,52 g 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz in Form von Pulver. Dieses Pulver wurde durch erneute Ausfällung in folgender Weise weiter gereinigt: Eine Lösung des Pulvers in 80 ml Methanol wurde mit 100 ml Äthanol bei Zimmertemperatur unter Rühren verdünnt. Es wurde über Nacht bei Zimmertemperatur weiter gerührt unter Erzielung von Ausscheidungen, die abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und dann getrocknet wurden unter Erzielung von 2,50 g gereinigtem 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz.

IR (Nujol)  $\nu_{\max}$ : 3600-2200, 1675, 1510, 1270, 1230  
1165, 1015, 985, 920, 885  $\text{cm}^{-1}$

NMR:  $\delta$ (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$ :

1,2-2,2	(4H; m)
3,62	(2H; t; $J=6\text{Hz}$ )
7,98	(s) }
8,33	(s) } 1H

30

(7) Eine gekühlte Mischung von 1 ml Ameisensäure und 2 ml Essigsäureanhydrid von 0-5°C, die wie oben hergestellt worden war, wurde tropfenweise mit 1,64 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure versetzt, 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann unter

35

709886/0720

- 155 -

vermindertem Druck eingeengt. Der Rückstand wurde in 10 ml 1 n Kalilauge gelöst und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde nach 3 Stunden Stehen bei Zimmertemperatur kristallin, mit Methanol  
5 behandelt und durch Filtrieren gesammelt (1,13 g) und aus 20 %igem wässrigen Äthanol umkristallisiert unter Erzielung von 0,73 g kristallinem 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-kaliumsalz mit einem Fp von 202-204°C (Zers.).

10

IR (Nujol)  $\nu_{\max}$ : 2700-2200, 1655, 1560, 1310, 1260, 1220, 1190, 1155, 1125, 1000, 940, 890  $\text{cm}^{-1}$

15

NMR:  $\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$ :

1,25-2,3	(4H; m)
3,65	(2H; t; J = 6Hz)
8,00	(s)}
8,35	(s)} 1H

20

(8) Zu einer Lösung von 2,46 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure in einer Mischung von 15 ml Wasser und 15 ml Aceton wurden 4,75 g Buttersäureanhydrid in  
25 Verlaufe von 15 Minuten unter Rühren bei Zimmertemperatur zugetropft. Nach Fortsetzung des Rührens bei der gleichen Temperatur für eine weitere Stunde wurde die resultierende Mischung unter vermindertem Druck eingeengt. Der ölige Rückstand wurde in 15 ml 1 n Natronlauge aufgelöst und  
30 die Flüssigkeit unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rest wurde mit Äther (50 ml x 3) unter Dekantieren gewaschen, in 70 ml Äthanol aufgelöst, 2 Stunden lang auf Rückflußbedingungen erhitzt und dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der resultierende Rückstand wurde mit Äther verrieben und fil-  
35 triert unter Erzielung eines Pulvers (2,50 g), das mit

709886/0720



- 156 -

60 ml heißem (60°C) Aceton behandelt wurde. Unlösliche Materialien wurden durch Filtrieren gesammelt, mit einer kleinen Menge Aceton gewaschen und getrocknet unter Erzielung von 690 mg 3-(N-Butyryl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz als Feststoff, der aus Isopropanol umkristallisiert wurde unter Erzielung von Nadeln mit einem Fp von 182-187°C (Zers.).

(9) Eine Mischung von 5,4 g Benzoyloxy-essigsäure und 50 ml Thionylchlorid wurde 1 Stunde lang bei 70-80°C gerührt, wonach überschüssiges Thionylchlorid unter vermindertem Druck abdestilliert wurde unter Erzielung von Benzoyloxyacetylchlorid. Eine Lösung des wie vorstehend erhaltenen Benzoyloxyacetylchlorids in Aceton (10 ml) wurde zu einer Lösung von 1,64 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure in einer Mischung von 16 ml Wasser und 20 ml Aceton innerhalb von 30 Minuten unter Rühren und Eis-Kühlung zugetropft, wobei der pH sorgfältig in der Gegend von 7-8 gehalten wurde unter tropfenweiser Zugabe von 5 %iger wässriger Natriumbicarbonatlösung und 30 Minuten weitergerührt wurde.

Nach Abdestillieren von Aceton von der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck wurde die restliche Lösung auf rund pH 11-12 eingestellt und unter Aufrechterhaltung dieses pHs mit 1 n Natronlauge 1 Stunde lang gerührt. Die resultierende Mischung wurde mit 10 %iger Salzsäure auf etwa pH 2 angesäuert und zweimal mit Äthylacetat ausgewaschen. Die wässrige Schicht wurde aufgenommen, auf etwa pH 1,5-2 eingestellt und einer Säulenchromatographie an Aktivkohle unterworfen. Nach Waschen der Säule mit einer kleinen Menge Wasser wurde die gewünschte Verbindung mit 70 %igem (Vol./Vol.) wässrigen Aceton eluiert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt, mit 1 n Natronlauge auf pH 5 eingestellt und unter vermindertem Druck

709886/0720

eingeeengt unter Erzielung von 300 mg 3-(N-Hydroxylacetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz als Pulver.

5 IR (Nujol)  $\nu_{\max}$ : 3600-2200, 1640, 1280, 1225, 1130  
1040, 900  $\text{cm}^{-1}$

NMR:  $\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$ :

10	1,3-2,2	(4H; m)
	3,73	(2H; t; $J=8\text{Hz}$ )
	4,47	(2H; s)

(10) 4,52 g Chloracetylchlorid wurden zu einer Lösung von 2,46 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure in einer Mischung von 15 ml Wasser und 15 ml Aceton über 20 Minuten hinweg unter Rühren und Eis-Kühlung zuge tropft, wobei der pH bei rund 7-8 durch Zugabe von 5%iger wässriger Natriumbicarbonatlösung gehalten wurde. Nach einer weiteren Stunde Rühren wurde die Reaktionsmischung mit 1 n Natronlauge auf pH 9 eingestellt und 35 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Abdestillieren von Aceton unter vermindertem Druck wurde die wässrige Lösung mit 10 %iger Salzsäure auf pH 1,8 angesäuert und unter vermindertem zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 40 ml Äthanol aufgelöst und 10 Minuten lang auf 60°C erhitzt. Die unlösliche Substanz wurde abgetrennt und die äthanolische Schicht über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen unter Erzielung von 1,85 g kristalliner 3-(N-Chloracetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure mit einem Fp von 163-165°C (Zers.).

(11) Eine Mischung von 1,64 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure in 10 ml 1 n Natronlauge und 1,40 g S-Methylisothioharnstoffsulfat in 5 ml Wasser wurde 1,5 Stunden lang auf Rückflußbedingungen erhitzt und

2733658

- 158 -

über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen unter Erzielung von kristallinen Ausscheidungen, die durch Filtrieren gesammelt und mit Wasser und dann mit Äthanol gewaschen wurden unter Erzielung von 690 mg 3-(1-Hydroxylguanidino)-propylphosphonsäure mit einem Fp von 244-247°C (Zers.).

(12) 1 ml Ameisensäure wurde tropfenweise zu 2 ml Essigsäureanhydrid unter Rühren und Eis-Kühlung hinzugegeben. Die Mischung wurde 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann mit 680 mg 3-(N-Methoxyamino)-propylphosphonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 45 Minuten lang gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde in 4 ml 1 n Natronlauge gelöst und die Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der in 50 ml Äthanol aufgelöst wurde. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rests, der mit Aceton "pulverisiert" wurde unter Bildung von 680 mg pulverförmiger 3-(N-Formyl-N-methoxyamino)-propylphosphonsäure.

IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 3600-2300, 1660, 1280, 1230, 1050,  
890  $\text{cm}^{-1}$

NMR

$\delta$ (ppm) in $\text{D}_2\text{O}$ :	1,3 - 2,3	(4H; m),
	3,70	(2H; t; J=6Hz),
	3,72	(3H; s),
	8,00	(s) }
	8,42	(s) } 1H

(13) Zu einer Mischung von 1,64 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure, 16 ml Wasser und 16 ml Aceton wurde eine Lösung von 2,75 g Äthoxalylchlorid in 10 ml Aceton tropfenweise unter Eis-Kühlung und Rühren im Ver-

709886/0720

2733658

- 159 -

laufe von 45 Minuten hinzugegeben. Während dieser Zeit-  
 dauer wurde der pH-Wert der Reaktionsmischung mit 5 %iger  
 wässriger Natriumbicarbonatlösung bei 7-8 gehalten. Die  
 Mischung wurde 1 Stunde lang weitergerührt, wonach Aceton  
 5 unter vermindertem Druck abgedampft wurde. Der so er-  
 haltene Rest wurde mit 10 %iger Salzsäure auf pH 1,8-  
 2,0 eingestellt und dann einer Säulenchromatographie  
 unter Verwendung von Aktivkohle unterworfen. Die ge-  
 wünschte Verbindung wurde mit 70 %igem wässrigen Aceton  
 10 eluiert. Nach Abdampfen von Aceton unter vermindertem  
 Druck wurde die resultierende Lösung auf pH 5,2 mit 1 n  
 Natronlauge eingestellt und unter vermindertem Druck  
 eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der mit  
 Aceton in pulverförmiges 3-(N-Äthoxalyl-N-hydroxylamino)-  
 15 propylphosphonsäure-mononatriumsalz umgewandelt wurde.

IR (Nujol)

 $\nu_{\max} : 3600-2500, 1730, 1640, 1300, 1250, 1130,$   
 $1010 \text{ cm}^{-1}$ 

20

NMR

$\delta$ (ppm) in $D_2O$ : 1,32	(3H; t; J=7Hz),
1,5 - 2,3	(4H; m),
3,75	(2H; t; J=6Hz),
4,48	(2H; Quartett; J=7Hz)

25

(14) Eine Mischung von 820 mg 3-(N-Hydroxylamino)-  
 propylphosphonsäure, 5,0 g Bis-(trimethylsilyl)-acetamid,  
 1,01 g Triäthylamin und 40 ml Dichlormethan wurde 2,5  
 30 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktions-  
 Mischung wurde dann auf 0-5°C abgekühlt und unter Rühren  
 tropfenweise mit 1,15 g Mesylchlorid versetzt. Die Re-  
 aktionsmischung wurde 1,25 Stunden lang gerührt und dann  
 unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines  
 35 Rückstandes, der in 50 ml Wasser aufgelöst wurde. Die  
 Lösung wurde einer Säulenchromatographie an Aktivkohle

709886/0720

2733658

- 160 -

unterworfen. Nach Waschen der Säule mit Wasser wurde die gewünschte Verbindung mit 70 %igem wässrigen Aceton eluiert. Das Eluat wurde gesammelt und zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 320 mg pulverförmiger 3-(N-Hydroxyl-N-mesylamino)-propylphosphonsäure. Dieses Pulver wurde in 20 ml Äthanol aufgelöst und die Lösung mit 0,4 ml konzentriertem wässrigen Ammoniak versetzt unter Erzielung von Ausscheidungen, die abfiltriert und getrocknet wurden unter Erzielung von 220 mg kristallinem 3-(N-Hydroxyl-N-mesylamino)-propylphosphonsäure-monoammoniumsalz mit einem Fp von 103-105°C (Zers.).

IR (Nujol)

$\nu$  max : 3600-2200, 1330, 1320, 1150, 1040, 1010,  
960, 930, 890  $\text{cm}^{-1}$

NMR

$\delta$ (ppm) in $\text{D}_2\text{O}$ :	1,4 - 2,2	(4H; m),
	3,10	(3H; s),
	3,28	(2H; t; $J=6\text{Hz}$ )

(15) Eine Mischung von 1,64 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure, 10,0 g Bis-(trimethylsilyl)-acetamid, und 32 ml Dichlormethan wurde 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Zu dieser Mischung wurde eine Lösung von 2,3 g 2-Acetoxy-4-chlorbenzoylchlorid in 10 ml Dichlormethan unter Rühren und Eis-Kühlung zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde bei der gleichen Temperatur 30 Minuten lang und 1,5 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingengt unter Erzielung eines Rückstandes, der in 80 ml Äthylacetat aufgelöst wurde. Die Lösung wurde mit 30 ml kalter 5 %iger Salzsäure gewaschen. Die Waschflüssigkeiten wurden dreimal mit Äthylacetat (30 ml) extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung (10 ml) gewaschen, über

709886/0720

2733658

- 161 -

Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 4,35 g eines rohen Pulvers von 3-[N-(2-Acetoxy-4-chlor-benzoyl)-N-hydroxylamino]-propylphosphonsäure. Dieses rohe Pulver (1 g) wurde in einer Mischung von 30 ml Äthanol und 8 ml konzentriertem wässrigen Ammoniak gelöst. Die Lösung wurde 4 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der in einem kleinen Volumen Äthanol gelöst wurde. Zu der Lösung wurde Äther hinzugegeben unter Bildung von Ausscheidungen, die durch Filtrieren abgesondert und getrocknet wurden unter Erzielung von 430 mg pulverförmigem 3-[N-(4-Chlor-2-hydroxyl-benzoyl)-N-hydroxylamino]-propylphosphonsäure-monoammoniumsalz.

15

IR (Nujol)

 $\nu_{\max}$  : 3600 - 2200, 1600, 1280, 1110, 1030, 900, 820  $\text{cm}^{-1}$ 

20

NMR

$\delta$ (ppm) in $\text{D}_2\text{O}$ :	1,4 - 2,2	(4H; m),
	3,72	(2H; t; J=6Hz),
	6,8 - 7,2	(3H; m)

25

(16) Eine Mischung von 1,64 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure, 10 g Bis-(trimethylsilyl)-acetamid und 30 ml Dichlormethan wurde 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und auf 0-5°C abgekühlt und unter Eis-Kühlung mit 800 mg Methylisothiocyanat versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei der gleichen Temperatur 1 Stunde lang gerührt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der mit 50 ml Wasser versetzt und 30 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Nach Abdampfung des restlichen Dichlormethans unter vermindertem Druck wurden weitere 50 ml Wasser hinzugegeben. Die wässrige Lösung wurde einer Säulenchroma-

35

709886/0720

tographie unter Verwendung von Aktivkohle unterworfen. Die Säule wurde mit 650 ml Wasser gewaschen und die gewünschte Verbindung dann mit 70 %igem wässrigen Aceton eluiert. Das Eluat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von Kristallen, die abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet wurden unter Erzielung von 320 mg kristalliner 3-[N-Hydroxyl-N- { (N-methyl)-thiocarbamoyl } -amino] -propylphosphonsäure. Ferner wurde die äthanolische Waschflüssigkeit unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der pulverisiert wurde unter Erzielung von 450 mg der gleichen Verbindung mit einem Fp von 190-194°C (Zers.).

15 IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 3300, 3200-2300, 1560, 1350, 1285, 1175  
1020, 1010, 905  $\text{cm}^{-1}$

NMR

20  $\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$ : 1,3 - 2,3 (4H; m),  
3,05 (3H; s),  
4,10 (2H; t;  $J=6\text{Hz}$ )

17) Eine Mischung von 1,64 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure, 30 ml Dichlormethan und 10 g Bis-(trimethylsilyl)-acetamid wurde 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Die Mischung wurde auf 0-5°C abgekühlt und mit 1,80 g Phenylisocyanat versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei der gleichen Temperatur 1 Stunde lang und 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann über Nacht stehengelassen. Die resultierende Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, der Rückstand mit 60 ml Wasser versetzt und die Mischung 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Unlösliche Materialien wurden durch Filtrieren entfernt und das Filtrat zweimal mit Äthylacetat (50 ml) gewaschen. Zu

709886/0720

- 163 -

der wässrigen Schicht wurden weitere 90 ml Wasser hinzugegeben, wonach die wässrige Lösung einer Säulenchromatographie an Aktivkohle unterworfen wurde. Die gewünschte Verbindung wurde mit 70 %igem wässrigen Aceton eluiert.

- 5 Das Eluat wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, wonach die resultierenden Kristalle mit Aceton gewaschen und getrocknet wurden unter Erzielung von 1,13 g kristalliner 3-(N-Hydroxyl-N-phenylcarbamoylamino)-propylphosphonsäure mit einem Fp von 126-130°C (Zers.).

10

IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 3370, 3300-2200, 1610, 1590, 1550, 1285,  
1230, 1200, 1075, 995, 940  $\text{cm}^{-1}$

15

NMR

$\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$  : 1,6 - 2,2 (4H; m),  
3,69 (2H; t; J=7Hz),  
7,43 (5H; s)

20

- (18) Eine Lösung von 3 g Methylchlorcarbonat in 10 ml Aceton wurde über 30 Minuten hinweg unter Eiskühlung und Rühren zu einer Mischung von 1,64 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure, 16 ml Wasser und 16 ml Aceton zugetropft, wobei der pH-Wert der Mischung mit 5 %iger wässriger Natriumbicarbonatlösung bei rund 7-8 gehalten wurde. Bei der gleichen Temperatur wurde eine Stunde lang weitergerührt, wonach Aceton unter vermindertem Druck abgedampft wurde. Die resultierende wässrige Lösung wurde mit 10 %iger Salzsäure auf pH 2
- 25 eingestellt und dann einer Säulenchromatographie an Aktivkohle unterworfen. Die gewünschte Verbindung wurde mit 70 %igem wässrigen Aceton eluiert. Nach Entfernung von Aceton durch Abdampfen unter vermindertem Druck wurde die resultierende wässrige Lösung mit 1 n Natronlauge auf pH 5,0 eingestellt und dann unter vermindertem
- 30 Druck eingeeengt. Der Rest wurde in 40 ml Methanol ge-
- 35

709886/0720



2733658

- 164 -

löst und 4 Stunden lang auf Rückflußbedingungen gebracht. Die methanolische Lösung wurde zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 320 mg pulverförmigem 3-(N-Hydroxyl-N-methoxycarbonylamino)-propylphosphonsäure-natriumsalz.

5

IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 3600-2200, 1700, 1265, 1170, 1060,  
900, 820  $\text{cm}^{-1}$

10

NMR

$\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$  : 1,4 - 2,1 (4H; m),  
3,63 (2H; t; J=6Hz),  
3,76 (3H; s)

15

(19) Eine Mischung von 1,64 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure, 2,43 g Kaliumisocyanat und 17 ml Wasser wurde 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt, wobei der pH-Wert mit 3 n Salzsäure bei rund 5-7 gehalten wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 n Natronlauge auf pH 9 eingestellt und dann 20 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt. Die resultierende Mischung wurde mit 3 n Salzsäure auf pH 1,8 eingestellt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde mit Methanol extrahiert und der Extrakt unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von 2,50 g roher 3-(N-Carbamoyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure. Ein Teil der fraglichen Verbindung (1 g) wurde in 5 ml Wasser gelöst und die Lösung durch eine Säule mit nicht-ionischem Adsorptionsharz "Diaion HP 20"® (von Mitsubishi Chemical Industries) geschickt. Die fragliche Verbindung wurde mit Wasser eluiert. Die die Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 410 mg 3-(N-Carbamoyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure.

35

709886/0720

2733658

- 165 -

## NMR

$\delta$  (ppm) in  $D_2O$ : 1,4 - 2,1 (4H; m),  
3,53 (2H; t; J=6Hz)

- 5 (20) Zu einer gerührten Mischung von 1,64 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure, 12 ml Wasser und 12 ml Aceton wurde eine Lösung von 2,5 g Bernsteinsäureanhydrid in 10 ml Aceton hinzugegeben. Die Mischung wurde 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt, wonach
- 10 1,5 g Bernsteinsäureanhydrid zugesetzt und die Mischung 1 Stunde lang gerührt wurde. Nach Einengen der Reaktionsmischung unter vermindertem Druck wurde der resultierende Rückstand dreimal mit Aceton (50 ml) gewaschen und mit einer Aktivkohlesäule behandelt. Die fragliche Verbindung
- 15 wurde mit 70 %igem wässrigen Aceton eluiert. Das Eluat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes (720 mg), der in 2,8 ml 1 n Natronlauge gelöst wurde. Die Lösung wurde zur Trockne eingedampft unter Erzielung eines Rückstandes, der mit Äthanol "pul-
- 20 verisiert" wurde unter Erzielung von 650 mg pulverförmiger 3-[N-3-carboxypropionyl)-N-hydroxylamino]-propylphosphonsäure.

## IR (Nujol)

- 25  $\nu_{\max}$  : 3600-2400, 1710, 1620, 1250, 1140,  
1030, 890  $cm^{-1}$

## NMR

- 30  $\delta$  (ppm) in  $D_2O$ : 1,4 - 2,2 (4H; m);  
2,5 - 2,9 (4H; m);  
3,73 (2H; t; J=7Hz)

- 35 (21) 4,5 ml Ameisensäure wurden innerhalb von 3 Minuten unter Rühren bei 15-20°C zu 9,4 ml Essigsäureanhydrid zugetropft. Nach 30 Minuten Weiterführen bei der gleichen Temperatur wurden 7,75 g 3-(N-Hydroxylamino)-

709886/0720

2733658

- 166 -

propylphosphonsäure zugesetzt und die Mischung 1,5 Stunden lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Die resultierende Mischung wurde mit 100 ml Benzol versetzt und dann zur Ausscheidung eines Öls 10 Minuten lang gerührt. Das Öl wurde durch Dekantieren abgetrennt, zweimal mit 50 ml Benzol gewaschen und dann in 25 ml Wasser gelöst. Zu dieser wässrigen Lösung wurden 2,37 g Calciumcarbonat bei 15-20°C unter Rühren zugesetzt. Nach Behandlung der resultierenden wässrigen Lösung mit Aktivkohle wurde das Filtrat mit 300 ml Methanol bei 0-5°C verrieben zur Erzielung von Ausscheidungen. Nach 30 Minuten Rühren wurden die Ausscheidungen durch Dekantieren gesammelt und in 25 ml Wasser gelöst. Eine kleine Menge unlöslicher Materialien wurde durch Filtrieren entfernt, wonach zum Filtrat 300 ml Methanol unter Rühren bei 0-5°C zugetropft wurden unter Bildung von Ausscheidungen. Nach 1 Stunde Weitererrühren wurden die Ausscheidungen durch Filtrieren gesammelt, mit 20 ml Methanol gewaschen und über Phosphorpentoxid unter vermindertem Druck getrocknet zur Erzielung von 3,72 g pulverförmigem Calciumbis-[3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonat]

IR (Nujol)

25  $\nu_{\text{max}}$  : 3600-2200, 1660, 1230, 1190, 1100,  
1050, 920  $\text{cm}^{-1}$

NMR

30  $\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$ : 1,3 - 2,4 (4H; m);  
3,70 (2H; t;  $J=6\text{Hz}$ );  
8,00 (s),  
8,40 (s)}  $^1\text{H}$

35 (22) 1,67 g Ameisensäure wurden bei Zimmertemperatur unter Rühren zu 1,86 g Essigsäureanhydrid zugesetzt. Nach 30 Minuten Weitererrühren bei Zimmertemperatur wurde die Mischung mit einer Lösung von 2,14 g 3-(N-Hydroxyl-

709886/0720

2733658

- 167 -

amino)-trans-1-propenylphosphonsäure in 7 ml Ameisen-  
 säure versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1,5 Stunden  
 lang bei Zimmertemperatur gerührt und unter vermindertem  
 Druck eingeeengt unter Bildung eines Rückstandes, der mit  
 5 20 ml Methanol versetzt wurde. Unlösliche Materialien  
 wurden durch Filtrieren entfernt und das Filtrat mit  
 einer methanolischen Lösung (3 ml) von Kaliumhydroxid  
 (780 mg) versetzt unter Bildung von Kristallen, die ab-  
 filtriert und getrocknet wurden unter Gewinnung von 0,76 g  
 10 kristallinem 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-pro-  
 penylphosphonsäure-monokaliumsalz. Die gleiche Verbindung  
 (0,73 g) wurde aus der Mutterlauge gewonnen. Fp: 178-  
 180°C (Zers.).

15 IR (Nujol)  
 $\nu_{\max}$  : 1665, 1250  $\text{cm}^{-1}$

## NMR

20  $\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$ : 4,30' (2H; m)  
 6,01 (1H; m)  
 6,38 (1H; m)  
 8,02 (s)  
 8,38 (s) } 1H

25 (23) 2 ml Ameisensäure wurden tropfenweise zu  
 2,45 ml Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur unter  
 Rühren hinzugegeben. Nach 30 Minuten Weiterführen bei  
 der gleichen Temperatur wurden 3,10 g 3-(N-Hydroxyl-  
 amino)-propylphosphonsäure zu der Mischung hinzugegeben.  
 30 Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang bei Zimmer-  
 temperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck  
 eingeeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der  
 in 25 ml Wasser gelöst wurde. Zu der wässrigen Lösung  
 wurde eine Lösung von 3,60 g N,N'-Dibenzyläthylendiamin-  
 35 diacetat in 15 ml Wasser unter Eis-Kühlung und Rühren  
 zugetropft. Die resultierende Mischung wurde unter ver-

709886/0720

2733658

- 168 -

mindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der in 30 ml Wasser gelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung eines öligen Rests, der in 30 ml Wasser gelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes, der mit einer Mischung von 30 ml Methanol und 40 ml Äthanol zur Kristallisation gebracht wurde. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit 20 ml Äthanol gewaschen und dann getrocknet unter Gewinnung von 3,34 g Kristallen. Die gleichen Kristalle (1,00 g) wurden aus dem Filtrat und den Waschflüssigkeiten durch Einengen unter vermindertem Druck auf ein Volumen von 40 ml und Stehenlassen des Konzentrats über Nacht bei 4°C gewonnen. Ein Teil (3 g) der wie beschrieben erhaltenen vereinigten Kristalle wurde aus einer 1:6 Mischung von Wasser und Äthanol (40 ml) umkristallisiert unter Gewinnung von 2,60 g N,N'-Dibenzyl-äthylendiamin-bis-[3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonat] in Form von Nadeln.

Fp = 155-157°C (Zers.).

IR (Nujol)

 $\nu_{\max}$  : 3400-2200, 1665, 1220, 1110, 1020,  
925 cm<sup>-1</sup>

NMR

$\delta$ (ppm) in D <sub>2</sub> O :	1,3 - 2,1	(4H; m)
	3,53	(2H; s)
	3,55	(2H; t; J=6Hz)
	4,30	(2H; s)
	7,53	(5H; s)
	7,90	(s) } 1H
	8,28	(s) }

(24) 1,19 g Ameisensäure wurden bei Zimmertemperatur unter Rühren zu 1,33 g Essigsäureanhydrid zuge-

709886/0720

2733658

- 169 -

tropft. Nach 30 Minuten Weiterführen bei der gleichen Temperatur wurde die Mischung mit 1,83 g 5-(N-Hydroxylamino)-pentylphosphonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1,75 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes. Dieser wurde in 30 ml Äthanol gelöst und die Lösung tropfenweise mit 2 ml konzentriertem wässrigen Ammoniak versetzt unter Bildung von Kristallen. Nach 1 Stunde Rühren der kristallhaltigen Mischung bei Zimmertemperatur wurden die Kristalle abfiltriert und getrocknet unter Gewinnung von 2,10 g kristallinem 5-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-pentylphosphonsäure-monoammoniumsalz. Ein Teil (1,8 g) der Kristalle wurde in 6 ml Wasser gelöst unter Bildung unlöslicher Materialien, die abfiltriert und mit Wasser gewaschen wurden. Das Filtrat und die Waschflüssigkeiten wurden vereinigt und unter Erwärmen auf 60°C mit 30 ml Äthanol versetzt unter Bildung von 1,62 g gereinigter Kristalle der selben Verbindung wie oben angegeben. Fp = 170-175°C (Zers.).

IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 3600-2200, 1635, 1190, 1100, 1045,  
1015, 945  $\text{cm}^{-1}$

NMR

$\delta$ (ppm) in $\text{D}_2\text{O}$ :	1,1 - 2,0	(8H; m)
	3,55	(2H; t; J = 6Hz)
	7,95	(s)
	8,30	(s) } 1H

(25) 1,5 ml Ameisensäure wurden bei Zimmertemperatur unter Rühren zu 530 mg Essigsäureanhydrid zugetropft. Nach 30 Minuten Weiterführen bei der gleichen Temperatur wurde die Mischung mit 564 mg 2-(N-Hydroxylamino)-äthyl-

709886/0720

- 170 -

2733658

phosphonsäure versetzt. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines öli-  
 5 löst unter Bildung einer kleinen Menge unlöslicher Ma-  
 terialien, die abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde  
 tropfenweise mit einer Lösung von Kaliumhydroxid in  
 Methanol (2 ml) versetzt. Die Mischung wurde 30 Minuten  
 10 lang gerührt unter Bildung von Kristallen, die ab-  
 filtriert und zweimal mit 5 ml Methanol gewaschen wurden  
 unter Erzielung von 630 mg kristallinem 2-(N-Formyl-N-  
 hydroxylamino)-äthylphosphonsäure-monokaliumsalz mit  
 einem Fp von 201-203°C (Zers.).

15 IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 3600-2200, 1650, 1280, 1250, 1230, 1160,  
 1100, 1020, 920, 880, 795  $\text{cm}^{-1}$

NMR

20  $\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$ : 1,7 - 2,4 (2H; m)  
 3,6 - 4,2 (2H; m)  
 8,00 (s)  
 8,31 (s) } 1H

25 (26) 2,0 ml Ameisensäure wurden bei Zimmertempe-  
 ratur unter Rühren tropfenweise zu 2,45 g Essigsäure-  
 anhydrid hinzugegeben. Nach 30 Minuten fortgesetztem  
 Rühren bei der gleichen Temperatur wurden 3,10 g 3-(N-  
 Hydroxylamino)-propylphosphonsäure zur Mischung hinzu-  
 30 gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde lang ge-  
 rührt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Er-  
 zielung eines Rückstandes, der in 25 ml Wasser gelöst  
 wurde. Die wässrige Lösung wurde mit 0,60 g Äthylendi-  
 amin versetzt und die Mischung unter vermindertem Druck  
 35 eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der in  
 Wasser gelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde unter

709886/0720

2733658

- 171 -

vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der zur Bildung von Kristallen mit 30 ml Äthanol versetzt wurde. Die Kristalle wurden abfiltriert und zweimal mit 10 ml Äthanol gewaschen unter Erzielung von 3,95 g kristallinem Äthylendiamin-bis-[3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonat], von dem ein Teil (3 g) aus 90 %igem wässrigen Methanol umkristallisiert wurde unter Erzielung von 1 g Nadeln der gleichen Verbindung mit einem Fp von 112-118°C.

IR (Nujol)

$\nu_{\max} = 3600-2000, 1630, 1200, 1120, 1010, 910 \text{ cm}^{-1}$

NMR

$\delta$ (ppm) in $D_2O$ :	1,3 - 2,1	(4H; m)	
	3,36	(2H; s)	
	3,62	(2H; t; J=6 Hz)	
	7,96	(s)	} 1H
	8,32	(s)	

(27) 1,0 ml Ameisensäure wurde bei Zimmertemperatur unter Rühren zu 1,2 ml Essigsäureanhydrid zugetropft. Nach 30 Minuten Weiterführen bei der gleichen Temperatur wurden 1,51 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure zu der Mischung hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 1,5 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und unter vermindertem Druck eingeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der in 20 ml Äthanol aufgelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde mit 0,61 g Äthanolamin versetzt unter Ausfällung eines Öls, das durch Dekantieren abgetrennt und mit 20 ml Äthanol zur Kristallisation gebracht wurde. Die Kristalle wurden abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet unter Erzielung von 1,75 g kristallinem 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-monoäthanolaminsalz, von dem ein Teil (1,5 g)

709886/0720



2733658

- 172 -

aus 90 %igem wässrigen Äthanol umkristallisiert wurde unter Gewinnung der gereinigten Verbindung (1,15 g) mit einem Fp von 139-142°C.

5 IR (Nujol)  
 $\nu_{\max}$ : 3600-2200, 3190, 1660, 1190, 1100, 1035, 1020, 925, 880  $\text{cm}^{-1}$

10 NMR  
 $\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$ : 1,3 - 2,1 (4H; m)  
                           3,10 (2H; t;  $J = 5\text{Hz}$ )  
                           3,60 (2H; t;  $J = 6\text{Hz}$ )  
                           3,80 (2H; t;  $J = 5\text{Hz}$ )  
                           7,96 (s) }  
 15                       8,32 (s) } 1H

(28) Zu einer Suspension von 564 mg 2-(N-Hydroxyl-amino)-äthylphosphonsäure in 3 ml Wasser wurden 820 mg Essigsäureanhydrid bei Zimmertemperatur zugetropft. Die  
 20 Reaktionsmischung wurde bei der gleichen Temperatur gerührt und unter Unterdruck eingeeengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der in 5 ml Wasser gelöst wurde. Die wässrige Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes. Diese Operation wurde  
 25 zweimal wiederholt. Anschließend wurde der erhaltene Rückstand in 4 ml 1 n Natronlauge aufgelöst und die wässrige Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von Ausscheidungen, die mit Äthanol "pulverisiert" wurden unter Gewinnung eines rohen Pulvers, das  
 30 in 10 ml Wasser gelöst und 1 Stunde lang auf 100-110°C erhitzt wurde. Die Lösung wurde dann unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung von Ausscheidungen, die mit Äthanol "pulverisiert" wurden unter Gewinnung von  
 35 380 mg kristallinem 2-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-äthylphosphonsäure-mononatriumsalz mit einem Fp von 185-192°C (Zers.).

709886/0720

2733658

- 173 -

IR (Nujol)

 $\nu_{\max}$  : 3600-2200, 1620, 1230, 1160, 1040, 940,  
890, 810  $\text{cm}^{-1}$ 

5

NMR

$\delta$ (ppm) in $\text{D}_2\text{O}$ :	1,6 - 2,3	(2H; m)
	2,12	(3H; s)
	3,5 - 4,1	(2H; m)

10

(29) 2,0 g Ameisensäure wurden unter Eis-Kühlung und Rühren zu 3,5 g Essigsäureanhydrid hinzugegeben. Die Mischung wurde 30 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt und unter Eis-Kühlung zu einer Lösung von 4,7 g 3-(N-Hydroxylamino)-2-methylpropylphosphonsäure-hydrochlorid in 10 ml Wasser hinzugegeben, die mit wässriger Kalilauge auf pH 4,0 eingestellt wurde. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der in 20 ml Wasser gelöst wurde. Zu der Lösung wurde eine Lösung von 1,3 g Kaliumhydroxid in 10 ml Wasser zugetropft. Die Mischung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der in 20 ml Wasser aufgelöst wurde. Die Lösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der einer Säulenchromatographie an Cellulose (Cellulosevolumen: 600 ml; Entwicklungsmittel: 70 %iger wässriger Isopropylalkohol) unterworfen wurde. Das Eluat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes, der aus einer 1:10 Mischung von Methanol und Äthanol kristallisiert wurde unter Gewinnung von 0,95 g kristallinem 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-methylpropylphosphonsäure-monokaliumsalz mit einem Fp von 128-131°C (Zers.).

35

709886/0720

2733658

- 174 -

NMR	$\delta$ (ppm)	
	1,04	(3H; d; J=6Hz)
	1,60	(2H; m)
	2,26	(1H; m)
5	3,50	(2H; d; J=6Hz)
	8,00	(s) }
	8,39	(s) } 1H

(30) Eine Lösung von 277 mg 3-(N-Äthoxalyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz in einer Mischung von 3 ml Wasser und 2 ml 1 n Natronlauge wurde 4 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 ml 1 n Salzsäure neutralisiert und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 25 ml Methanol extrahiert und der Extrakt unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Gewinnung von 250 mg pulverförmigem 3-(N-Hydroxyl-N-oxaloamino)-propylphosphonsäuredinatriumsalz.

IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 3600-2100, 1620, 1280, 1225, 1150,  
1030, 900  $\text{cm}^{-1}$

NMR

$\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$ : 1,30 -2,30 (4H; m)  
3,72 (2H; t; J=7Hz)

709886/0720

2733658

- 175 -

(31) 300 mg Ameisensäure wurden zu 330 mg Essigsäureanhydrid unter Rühren zugetropft und die Mischung 0,5 Stunden gerührt. Die erhaltene Lösung wurde mit 430 mg 2-Hydroxy-3-(N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure und dann mit 0,5 ml Ameisensäure versetzt und die Mischung 1,5 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 10 ml Methanol gelöst und mit konzentriertem wässrigen Ammoniak auf pH 6-7 eingestellt zur Erzielung öligiger Ausscheidungen, die durch Dekantieren gesammelt und durch Verreiben mit Methanol pulverisiert wurden unter Erzielung von 80 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure-monoammoniumsalz.

IR (Nujol)

 $\nu_{\max}$  : 3700-2200, 1620, 1160, 1000  $\text{cm}^{-1}$ 

NMR

20	$\delta$ (ppm) in $\text{D}_2\text{O}$ :	1,72; 1,92	(2H; d; d; J=6Hz; 17 Hz)
		3,4 - 3,8	(2H; m)
		4,2	(1H; m)
		7,90	(s) } 1H
25		8,32	(s) }

(32) 12,05 g einer durch Umsetzung von 15,5 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure, 12,3 g Essigsäureanhydrid und 9,8 ml Ameisensäure in praktisch gleicher Weise wie in Beispiel 31 hergestellten öligen 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure wurden in 80 ml Wasser gelöst und mit 5,83 g Magnesiumhydroxid 15 Minuten lang unter Eiskühlung und Rühren behandelt.

Die Mischung wurde filtriert und etwa die Hälfte des Filtrats unter vermindertem Druck zur Trockne ein-

709886/0720

2733658

- 176 -

gedampft. Der ölige Rückstand wurde durch Verreiben mit 60 ml Äthanol "pulverisiert" unter Erzielung von 12,05 g 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-magnesiumsalz mit einem Fp > 250°C.

5

IR (Nujol)

 $\nu_{\max}$  : 3700-2300, 1660, 1100, 1005  $\text{cm}^{-1}$ 

10

(33) 0,86 g Monoäthyl-3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonat wurden durch Umsetzung von 0,92 g Monoäthyl-3-(N-hydroxylamino)-propylphosphonat mit einer Mischung von 0,66 g Essigsäureanhydrid und 0,60 g Ameisensäure in praktisch gleicher Weise wie in Beispiel 31 für 2 Stunden, Eindampfen unter vermindertem Druck zur Trockne und Kristallisation aus Äthanol erhalten.

15

NMR

	$\delta$ (ppm) in $\text{D}_2\text{O}$ : 1,30	(3H; t; J=7Hz)
	1,47 - 2,30	(4H; m)
20	3,65	(2H; t; J=6Hz)
	4,08	(2H; m)
	7,99	(s) } 1H
	8,30	(s) }

25

(34) 31,0 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure wurden zu einer Mischung von 24,6 ml Essigsäureanhydrid und 19,6 ml Ameisensäure (gemäß der Herstellung von Beispiel 31) hinzugegeben und 1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde 20 Minuten lang unter Zugabe von 400 ml Benzol gerührt unter Erzielung öligter Ausscheidungen, die durch Dekantieren gesammelt und mit 200 ml Benzol unter Dekantieren gewaschen wurden. Das ölige Produkt wurde in 120 ml Wasser gelöst, 15 Minuten lang unter Eis-Kühlung mit 11,2 g Calciumoxid behandelt und filtriert. Das Filtrat wurde mit 20 %iger Natronlauge sorgfältig auf pH 7 eingestellt

30

35

709886/0720

2733658

- 177 -

(unter Eis-Kühlung) und über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen unter Erzielung von 34,6 g 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-monocalciumsalz mit einem Fp > 250°C.

5

IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 3700-2500, 1650, 1320, 1265, 1220,  
1145, 1060, 980, 895  $\text{cm}^{-1}$

10

Weitere Kristalle des gleichen Calciumsalzes (9,6 g) wurden durch Einengen der Mutterlauge etwa auf das halbe Volumen gewonnen.

15

(35) Ölige 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure wurde aus 9,30 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure und einer Mischung von 7,4 ml Essigsäureanhydrid und 6,0 ml Ameisensäure in praktisch gleicher Weise wie in Beispiel 34 erhalten. Dieses Öl wurde in 70 ml Wasser unter Bildung einer klaren Lösung (81 ml) aufgelöst, von der ein aliquoter Teil (27 ml) mit einer Lösung von 3,48 g Arginin in 30 ml Wasser gemischt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft wurde. Der Rückstand wurde mit 50 ml Äthanol verrieben unter Erzielung von 6,76 g festem 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-argininsalz.

25

IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 3700-2200, 1640, 1160, 1030  $\text{cm}^{-1}$

30

(36) Zu einer Mischung von 0,775 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure, 0,84 g Natriumbicarbonat, 5 ml Wasser und 5 ml Aceton wurde eine Lösung von 1,05 g Methoxyacetylchlorid in 5 ml wasserfreiem Aceton unter Rühren und Eis-Kühlung zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt, mit 1 n Natronlauge auf pH 9,0 eingestellt und dann

35

709886/0720

1 Stunde bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Einstellung auf pH 3,0 mit 10%iger Salzsäure wurde die Mischung unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wurde zweimal mit je 10 ml Äthylacetat unter Dekantieren gewaschen und in 50 ml Wasser aufgelöst. Die wässrige Lösung wurde mit 10 %iger Salzsäure auf pH 15 eingestellt und durch eine mit 50 ml Aktivkohle gepackte Säule geschickt. Die Säule wurde mit 70 %igem wässrigen Aceton gewaschen und der Effluent und die Waschflüssigkeiten vereinigt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in einer kleinen Menge Wasser gelöst, mit 1 n Natronlauge auf pH 5,0 eingestellt und zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 0,4 g 3-(N-Hydroxy-N-methoxyacetylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz.

## NMR

	$\delta$ (ppm) in D <sub>2</sub> O : 1.36 - 2,08	(4H; m)
	3,40	(3H; s)
20	3,64	(2H; t; J=6Hz)
	4,36	(2H; s)

(37) Zu einer Lösung von 2,80 g Diäthyl-3-(N-hydroxylamino)-propylphosphonat in 30 ml Chloroform wurde eine Mischung von 2,04 g Essigsäureanhydrid und 1,38 g Ameisensäure (gemäß gleicher Herstellung wie in Beispiel 31) unter Eis-Kühlung und Rühren zugetropft. Die Reaktionsmischung wurde 0,5 Stunden bei 0-5°C und eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der in einer Mischung von 15 ml Methanol und 5 ml Wasser aufgelöst, mit 1 n Natronlauge auf pH 8 eingestellt und 1,5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Von der Lösung wurde Methanol unter vermindertem Druck abdestilliert und die erhaltene wässrige Lösung mit 10 %iger Salzsäure auf pH 5 eingestellt und

2733658

- 179 -

mit Chloroform extrahiert (1 x 30 ml und 3 x 10 ml). Die vereinigten Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 2,89 g rohem Diäthyl-3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonat, das durch eine mit 60 g Silicagel gepackte Säule geschickt wurde. Die Säule wurde mit einer 25:1 (Vol) Mischung von Chloroform und Methanol eluiert und die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung der gleichen reinen gewünschten Verbindung (1,71 g).

IR (Flüssigkeitsfilm)

 $\nu_{\text{max}}$  : 3500 (breit), 1620, 1200, 1030  $\text{cm}^{-1}$ 

NMR

$\delta$ (ppm) in $\text{CDCl}_3$ :	1,36	(6H; t; J=7Hz)
	1,5 - 2,4	(4H; m)
	3,72	(2H; t; J=6Hz)
	4,15	(4H; m)
	7,30	(s) } 1H
	7,95	(s) }

(38) Eine Lösung von 3,4 g Phenoxyacetylchlorid in 10 ml trockenem Aceton wurde zu einer Lösung von 1,51 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure in einer Mischung von 30 ml 1 n Natronlauge und 20 ml Aceton unter Eiskühlung über 10 Minuten hinweg zugetropft und die Mischung 1 Stunde lang bei der gleichen Temperatur gerührt und dann mit 1 n Natronlauge auf pH 10 eingestellt. Von der Reaktionsmischung wurde Aceton abdestilliert und die restliche wässrige Lösung mit 10 %iger Salzsäure auf pH 2,0 eingestellt, mit Äthyläther gewaschen und dann mit 10 %iger Salzsäure auf pH 1,0 eingestellt und mit Natriumchlorid gesättigt. Diese Lösung wurde zweimal mit je 100 ml Äthylacetat extrahiert (in diesem Stadium gebildete un-

709886/0720



lösliche Materialien (0,2 g) wurden durch Filtrieren gesammelt) und die vereinigten Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Gewinnung von 0,1 g 3-(N-Hydroxy-N-phenoxyacetyl-amino)-propylphosphonsäure. Die erwähnten unlöslichen Materialien wurden als die gleiche Verbindung identifiziert. Gesamtausbeute: 0,3 g.

10  $\delta$  (ppm) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  : 1,37 - 2,40 (4H; m)  
3,74 (2H; t; J=6Hz)  
4,90 (2H; s)  
6,73 - 7,54 (5H; m)

709886/0720

2733658

- 181 -

Ausscheidung von Kristallen. Diese wurden durch Fil-  
trieren gesammelt, mit einer kleinen Menge Äthanol ge-  
waschen und getrocknet unter Erzielung von 0,91 g 3-  
(N-Crotonoyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mono-  
kaliumsalz.

## NMR

	$\delta$ (ppm) in $D_2O$ : 1,26 - 2,30	(4H; m)
	1,88	(3H; d; J=6Hz)
10	3,74	(2H; t; J=6Hz)
	6,24 - 7,20	(2H; m)

(40) 3-[N-Hydroxy-N-(2-phenylglykoloxy)-amino]-  
propylphosphonsäure-monoammoniumsalz wurde in praktisch  
gleicher Weise wie in Beispiel 39 durch Umsetzung von  
3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure mit 2-Phenyl-  
glykolsäure, N,N-Dimethylformamid und Thionylchlorid  
und Behandlung der resultierenden Verbindung mit 28 %igem  
wässrigen Ammoniak erhalten.

## NMR

	$\delta$ (ppm) in $D_2O$ : 1,40 - 2,14	(4H; m)
	3,68	(2H; t; J=6Hz)
	5,70	(1H; s)
25	7,46	(5H; s)

(41) Zu einer Suspension von 3,06 g 2-(2,2-Dichlor-  
acetoxyimino)-2-phenylelessigsäure in 20 ml Methylenchlorid  
wurden 2,28 g Phosphorpentoxid unter Eis-Kühlung hinzu-  
gegeben und die Mischung 20 Minuten lang bei der gleichen  
Temperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck zur  
Trockne eingedampft unter Erzielung eines Rückstandes,  
der in 10 ml Methylenchlorid gelöst wurde. Diese Lösung  
wurde innerhalb von 5 Minuten bei -30 bis -40°C zu  
einer Lösung von 1,55 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphos-  
phonsäure und 10 g N,O-Bis-(trimethylsilyl)-acetamid

709886/0720

2733658

- 182 -

in 30 ml Methylenchlorid zugetropft, wonach die Mischung 0,5 Stunden bei der gleichen Temperatur und eine weitere Stunde bei 0°C gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter

5 Erzielung eines öligen Rückstandes, der in 30 ml Wasser gelöst, 20 Minuten gerührt, mit Natriumchlorid gesättigt und fünfmal mit je 20 ml Äthylacetat und dreimal mit je 30 ml n-Butanol extrahiert wurde. Diese Extrakte wurden unter vermindertem zur Trockne eingedampft unter Er-

10zielung von 4,5 g eines öligen Rückstandes, der in 40 ml Wasser gelöst wurde. Diese wässrige Lösung wurde durch eine mit 100 ml Aktivkohle gepackte Säule geschickt und die Elution mit Wasser und dann mit 30 %igem wässrigen Aceton durchgeführt. Die die gewünschte Verbindung ent-

15haltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 1,4 g Öl, das in Methanol gelöst und mit 28 %igem wässrigen Ammoniak auf pH 7 eingestellt wurde. Die Aus-

20scheidungen wurden durch Filtrieren gesammelt und getrocknet unter Erzielung von 1,30 g 3-[N-Hydroxy-N-(2-hydroxylimino-2-phenylacetyl)-amino]-propylphosphonsäure-monoammoniumsalz.

## NMR

25  $\delta$  (ppm) in D<sub>2</sub>O : 1,07 - 2,03 (4H; m)  
                                   , 3,54 (t; J=6Hz) } 2H  
                                   3,88 (t; J=6Hz) }  
                                   7,55 (5H; s)

30 (42) 1,75 g 3-[N-Hydroxy-N-{2-(1H-tetrazol-1-yl)-acetyl}-amino]-propylphosphonsäure wurden durch Umsetzung von 1,55 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure mit 2,22 g 2-(1H-tetrazol-1-yl)-acetylchlorid in 30 ml Methylenchlorid in praktisch gleicher Weise wie

35 in Beispiel 41 erhalten; Fp = 157-159°C.

709886/0720

2733658

- 183 -

## NMR

$\delta$ ppm in D <sub>2</sub> O : 1,47 - 2,36	(4H; m)
3,78	(2H; t; J=6Hz)
5,72	(2H; s)
9,30	(1H; s)

5

(43) 1,3 g 3-(N-Hydroxy-N-nicotinoylamino)-propylphosphonsäure-monoammoniumsalz wurden durch Umsetzung von 0,775 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure mit 1,23 g Nicotinoylchlorid in 15 ml Methylenchlorid in praktisch gleicher Weise wie in Beispiel 41 und Hinderdurchleiten der resultierenden Verbindung durch eine mit 20 ml Anionenaustauscherharz, Amberlite<sup>®</sup> IR-45 (der Röhm & Haas Co.), gepackte Säule und Elution mit 1 n wässrigem Ammoniak erhalten.

15

## NMR

$\delta$ ppm in D <sub>2</sub> O : 1,37 - 2,40	(4H; m)
3,84	(2H; t; J=6Hz)
7,62	(1H; d; d; J=8Hz; 5 Hz)
8,14	(1H; Doppel t; J=7Hz; 1Hz)
8,46 - 9,10	(2H; m)

20

25

## (44)

a) 3-(N-Hydroxy-N-phenylglyoxyloylamino)-propylphosphonsäure wurde durch Umsetzung von 1,55 g 3-(N-Hydroxylamino)-propylphosphonsäure mit 1,72 g Phenylglyoxyloylchlorid in 40 ml Methylenchlorid in praktisch gleicher Weise wie in Beispiel 41 erhalten. Diese Verbindung wurde in 13 ml Äthanol gelöst und mit 28 %igem wässrigen Ammoniak unter Eis-Kühlung auf pH 7,0 eingestellt und stehengelassen unter Erzielung des Monoammoniumsalzes der gleichen Verbindung (1,94 g).

30

35

709886/0720

- 184 -

## NMR

$\delta$ ppm in $D_2O$ : 1,36 - 2,08	(4H; m)
3,88	(2H; t; J=6Hz)
7,36 - 8,08	(5H; m)

5

(b) Zu einer Lösung von 0,32 g des 3-(N-Hydroxy-N-phenylglyoxyloylamino)-propylphosphonsäure-monoammoniumsalzes in 9 ml Wasser wurden 0,04 g Natriumborhydrid unter Eis-Kühlung hinzugegeben, wonach die Mischung 1 Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Die Reaktionsmischung wurde mit 10 %iger Salzsäure auf pH 1,0 eingestellt und dann unter vermindertem zur Trockne eingedampft. Der resultierende Rückstand wurde mit 7 ml Äthanol versetzt und unlösliche Materialien durch Filtrieren entfernt. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der verbleibende ölige Rückstand in 10 ml Äthanol gelöst, mit 28 %igem wässrigen Ammoniak auf pH 7,0 eingestellt und dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung von 0,29 g öligem 3-[N-Hydroxy-N-(2-phenylglykoyl)-amino]-propylphosphonsäure-monoammoniumsalz.

## NMR

$\delta$ ppm in $D_2O$ : 1,40 - 2,14	(4H; m)
3,68	(2H; t; J=6Hz)
5,70	(1H; s)
7,46	(5H; s)

25

(45) Zu einer Suspension von 855 mg 2-Hydroxy-3-(N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure in 4 ml Wasser wurden 1,02 g Essigsäureanhydrid unter Eis-Kühlung hinzugegeben und die Reaktionsmischung 15 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft und der Rückstand in 3 ml Wasser gelöst und mit 28 %igem wässrigen Ammoniak auf pH 10 eingestellt, wonach die

35

709886/0720

2733658

- 185 -

wässrige Lösung 3 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt wurde. Diese wässrige Lösung wurde mit 1 n Salzsäure auf pH 2 eingestellt und durch eine Säule mit 50 ml Aktivkohle geleitet. Die Säule wurde mit Wasser gewaschen und dann mit 200 ml 80 %igem wässrigen Aceton eluiert unter Erzielung eines öligen Rests (400 mg), der in 5 ml Methanol gelöst wurde. Diese methanolische Lösung wurde mit 80 mg Natriumhydroxid in 3 ml Methanol und dann mit Äthanol versetzt unter Erzielung eines Pulvers, das abfiltriert und getrocknet wurde unter Gewinnung von 230 mg 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure-mononatriumsalz.

IR (Nujol)

15  $\nu_{\max}$  : 1630, 1140  $\text{cm}^{-1}$

NMR

	$\delta$ ppm in $\text{D}_2\text{O}$ : 1,88	(2H; d; d; $J=6\text{Hz}$ ; 18 Hz)
	2,16	(3H; s)
20	3,65 - 3,90	(2H; m)
	4,30	(1H; m)

(46) Zu einer Suspension von 1,53 g 3-(N-Hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure in 7 ml Wasser wurden 2,04 g Essigsäureanhydrid zugetropft und die Mischung 0,5 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und dann unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Erzielung eines Rückstandes, der mit 20 ml Wasser und dann mit 10 ml 1 n Natronlauge unter Eis-Kühlung versetzt wurde. Die Mischung wurde 1 Stunde lang auf 100°C erwärmt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft unter Gewinnung eines fahl-braunen Öls (1,68 g), zu dem 7 ml Methanol und 2 ml Aceton hinzugegeben wurden. Unlösliche Materialien wurden abfiltriert und das Filtrat mit 1 n Salzsäure auf pH 1 eingestellt und durch eine mit 50 ml Aktivkohle gepackte Säule geschickt.

709886/0720

2733658

- 186 -

Die Säule wurde mit 200 ml Wasser gewaschen und mit 70 ml 80 %igem wässrigen Aceton eluiert. Der Effluent wurde mit 1 n Kalilauge auf pH 5,6 eingestellt und unter vermindertem Druck zur Trockne eingedampft, wonach der ölige Rest mit einer Mischung von Äthanol und Aceton "pulverisiert" wurde unter Gewinnung von 0,40 g 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure-monokaliumsalz.

10

IR (Nujol)

 $\nu_{\max}$  : 1650, 1620 (Stufe), 1140  $\text{cm}^{-1}$ 

NMR

15

$\delta$  ppm in  $\text{D}_2\text{O}$  : 2,13 (3H; s)  
4,35 (2H; m)  
5,70 - 6,60 (2H; m)

20

25

(47) Zu 45 ml einer wässrigen Lösung von Kaliumalaun (9,17 g) wurden 3,08 g 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz unter Rühren hinzugegeben und die Lösung mit 10 %iger Natronlauge auf pH 6-7 eingestellt und dann 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Das sich ausscheidende Material wurde abfiltriert, zweimal mit je 10 ml Wasser gewaschen und getrocknet unter Gewinnung von 2,28 g 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-aluminiumsalz.

30

IR (Nujol)

 $\nu_{\max}$  : 3700-2300, 1640, 1100, 920

35

(48)-(a): Herstellung der Ausgangsverbindung:  
1) 160 g pulverisiertes Kaliumcarbonat wurden zu einer Lösung von 152 g Äthyl-2-hydroxy-iminoacetoacetat (einer Mischung von syn- und anti-Isomeren) in 500 ml Aceton hinzugegeben. 130 g Dimethylsulfat wurden unter

709886/0720

2733658

- 187 -

Rühren über 1 Stunde hinweg bei 45-50°C zugetropft und die Mischung 2 Stunden lang gerührt. Ein unlösliches Material wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingeeengt. Das abfiltrierte unlösliche Material wurde in 500 ml Wasser gelöst und diese Lösung zum Rest hinzugegeben. Die Mischung wurde zweimal mit 300 ml Äthylacetat extrahiert, der Extrakt zweimal mit 200 ml Wasser und mit 200 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert unter Gewinnung von 145,3 g eines farblosen Öls von Äthyl-2-methoxyiminoacetoacetat (einer Mischung von syn- und anti-Isomeren) mit einem  $K_p^{0,5}$  von 55-64°C.

IR (Film): 1745, 1695, 1600  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

20	ppm	4,33	(4H; q; J=8Hz)
		4,08	(3H; s)
		3,95	(3H; s)
		2,40	(3H; s)
		1,63	(3H; s)
25		1,33	(6H; t; J=8Hz)

2) 235 ml Sulfurylchlorid wurden über 20 Minuten hinweg unter Rühren und Eis-Kühlung zu einer Lösung von 500 g Äthyl-2-methoxyiminoacetoacetat (syn-Isomeres) in 500 ml Essigsäure zugetropft und die Mischung über Nacht unter Kühlung mit Wasser gerührt. In die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden lang Stickstoff eingeleitet und die resultierende Mischung in 2,5 l Wasser gegossen. Nach Extraktion mit 500 ml Methylenchlorid und zweimal mit 200 ml Methylenchlorid wurden die Extrakte vereinigt und mit gesättigter wässriger Natrium-

709886/0720



chloridlösung gewaschen. Durch Zugabe von 800 ml Wasser und Natriumbicarbonat wurde der pH-Wert auf 6,5 eingestellt. Die Methylenchloridschicht wurde abgesondert, mit einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter Gewinnung von 559 g Äthyl-2-methoxyimino-4-chloracetoacetat (syn-Isomeres).

IR (Film) : 1735, 1705  $\text{cm}^{-1}$

10

3) 50 g Äthyl-2-methoxyimino-4-chloracetoacetat (syn-Isomeres) wurden innerhalb von 3 Minuten unter Rühren bei Zimmertemperatur zu einer Lösung von 18,4 g Thioharnstoff und 19,8 g Natriumacetat in einer Mischung von 250 ml Methanol und 250 ml Wasser hinzugegeben. Nach 35 Minuten Rühren bei 40-45°C wurde die Reaktionsmischung mit Eis gekühlt und mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung auf pH 6,3 eingestellt. Nach 30 Minuten Rühren bei der gleichen Temperatur wurde das ausgeschiedene Material abfiltriert, mit 200 ml Wasser und dann mit 100 ml Diisopropyläther gewaschen und getrocknet unter Gewinnung von 37,8 g farblosen Kristallen von Äthyl-2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-acetat (syn-Isomeres) mit einem Fp von 161-162°C.

15

20

25

IR (Nujol) : 3400, 3300, 3150, 1725, 1630, 1559  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ )

ppm	6,72	(1H; s)
	5,91	(2H; breites s)
	4,38	(2H; q; J=7Hz)
	4,03	(3H; s)
	1,38	(3H; t; J=7Hz)

30

35

4) Eine Mischung von 6,1 g Essigsäureanhydrid und 2,8 g Ameisensäure wurde 2 Stunden lang bei 50°C gerührt

2733658

- 189 -

und dann abgekühlt und bei 15°C mit 4,6 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(2-amino-1,3-thiazol-4-yl)-acetat (syn-Isomeres) versetzt. Nach 3,5 Stunden Rühren bei Zimmertemperatur wurden 100 ml gekühltes Wasser hinzugegeben.

5 Die resultierende Mischung wurde mit 200 ml Äthylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser und dann mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gewaschen, bis die Waschflüssigkeit sich in eine schwach alkalische Lösung verwandelte. Der Extrakt wurde weiter

10 mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und der Rückstand mit Diisopropyläther gewaschen, durch Filtrieren gesammelt und getrocknet unter Erzielung von 4,22 g Äthyl-2-methoxy-

15 imino-2-(2-formamido-1,3-thiazol-4-yl)-acetat (syn-Isomeres) mit einem Fp von 122-124°C (Zers.).

IR (Nujol) : 3150, 1728, 1700 cm<sup>-1</sup>

20	NMR (CDCl <sub>3</sub> , δ)		
	ppm		
	12,58	(1H; breites s)	
	8,95	(1H; s)	
	7,17	(1H; s)	
	4,42	(2H; q; J=8Hz)	
25	4,00	(3H; s)	
	1,37	(3H; t; J=8Hz)	

5) Eine Lösung von 1,6 g Natriumhydroxid in 30 ml Wasser wurde über 5 Minuten hinweg unter Rühren und Eiskühlung zu einer Suspension von 5,14 g Äthyl-2-methoxyimino-2-(2-formamido-1,3-thiazol-4-yl)-acetat (syn-Isomeres) in 60 ml Wasser zugetropft und die resultierende Mischung 1,5 Stunden lang bei 10-20°C gerührt. Die resultierende Mischung wurde mit 10 %iger Salzsäure auf

30 pH 7 eingestellt und zweimal mit 100 ml Äthylacetat gewaschen. Zu der wässrigen Schicht wurden 200 ml Äthyl-

35

709886/0720

2733658

- 190 -

acetat zugesetzt und die resultierende Mischung mit 10 %iger Salzsäure auf pH 1 eingestellt und mit Äthylacetat extrahiert. Die wässrige Schicht wurde weiter mit 100 ml Äthylacetat extrahiert. Beide Äthylacetat-

5 extrakte wurden vereinigt, mit 100 ml einer wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert unter Erzielung von 1,85 g 2-Methoxyimino-2-(2-formamido-1,3-

10 thiazol-4-yl)-essigsäure (syn-Isomeres) mit einem Fp von 152°C (Zers.), die aus Äthylacetat umkristallisiert wurde unter Gewinnung einer reinen Verbindung mit einem Fp von 167°C (Zers.).

IR (Nujol) : 3200, 2800-2100, 1950, 1600 cm<sup>-1</sup>

15

NMR (d<sub>6</sub>-DMSO, δ )

ppm	8,60	(1H; s)
	7,62	(1H; s)
	3,98	(1H; s)

20

(b) Herstellung der gewünschten Verbindung:

3,0 g 3-[N-{2-(2-Amino-1,3-thiazol-4-yl)-2-methoxyiminoacetyl}-N-hydroxylamino]-propylphosphonsäure-hydrochlorid wurden durch Umsetzung von 1,40 g 3-(N-Hydroxyl-

25 amino)-propylphosphonsäure mit 2,29 g 2-Methoxyimino-2-(2-formamido-1,3-thiazol-4-yl)-essigsäure (syn-Isomeres), 0,80 g N,N-Dimethylformamid und 1,69 g Phosphoroxychlorid in praktisch der gleichen Weise wie in Beispiel 39 und nachfolgende Hydrolyse des resultierenden Materials mit

30 2 ml Salzsäure erhalten.

NMR

δ ppm in D <sub>2</sub> O :	1,7 - 2,1	(4H; m)
	3,7 - 3,9	(2H)
	4,04	(3H; s)
	7,04	(1H; s)

35

709886/0720

Beispiel für O-Acylierungen

(1) Eine Lösung von 700 mg Benzoylchlorid in 6 ml trockenem Aceton wurde tropfenweise zu einer Lösung von 820 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-natriumsalz in einer Mischung von 15 ml Wasser und 15 ml Aceton unter Eis-Kühlung und Rühren hinzugegeben, wobei der pH-Wert der Mischung mit 1 n Natronlauge bei rund 7,5 - 7,7 gehalten wurde. Nach 10 Minuten

2733658

- 192 -

Weiterrühren bei der gleichen Temperatur wurde Aceton unter vermindertem Druck abgedampft und die resultierende wässrige Lösung mit 1 n Salzsäure auf pH 3,5 eingestellt und mit 40 ml Äther versetzt. Nach Entfernung ausgeschiedener Verunreinigungen wurde die wässrige Schicht mit 1 n Salzsäure auf pH 1,6 gebracht und dreimal mit Äthylacetat (50 ml und 2 x 20 ml) extrahiert. Die vereinigten Äthylacetatschichten wurden mit gesättigter wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockne eingedampft unter Gewinnung von Kristallen, die mit Äther gewaschen wurden unter Erzielung von 620 mg kristalliner 3-(N-Benzoyloxy-N-formylamino)-propylphosphonsäure mit einem Fp von 149-153°C (Zers.)

IR (NuJol)

 $\nu_{\max}$  : 3400-2100, 1765, 1630, 1250, 1135, 1035, 1010, 980  $\text{cm}^{-1}$ 

NMR

$\delta$  (ppm) in  $\text{CD}_3\text{OD}$  : 1,6 - 2,4 (4H; m)  
3,92 (2H; t; J=6Hz),  
7,4 - 8,3 (5H; m),  
8,35 (1H; s)

(2) 2,05 g 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz wurden in einer Mischung von 20 ml 1 n Natronlauge, 10 ml Wasser und 10 ml Aceton gelöst und tropfenweise mit einer Lösung von 2,10 g p-Chlor-benzoylchlorid in 5 ml trockenem Aceton bei 0-5°C unter Rühren versetzt. Nach 30 Minuten Weitererrühren bei der gleichen Temperatur wurden 40 ml Äthylacetat zu der Reaktionsmischung hinzugegeben, die dann mit 10 %iger Salzsäure auf pH 1 eingestellt wurde. Die Äthylacetatschicht wurde abgesondert und die wässrige Schicht erneut mit 20 ml Äthylacetat extrahiert. Die vereinigten

709886/0720

2733658

- 193 -

Äthylacetatschichten wurden mit wässriger Natriumchlorid-  
 lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und  
 unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines  
 öligen Rückstandes, der mit 40 ml Äthyläther zur Kristal-  
 5 lisation gebracht wurde. Die Kristalle wurden abfiltriert,  
 zweimal mit 10 ml Äthyläther gewaschen unter Gewinnung  
 von 2,71 g kristalliner 3-[N-(p-Chlorbenzoyloxy)-N-  
 formylamino]-propylphosphonsäure.  
 Fp = 133-136°C (Zers.).

10

IR (Nujol)

$\nu$  max : 3600-2400, 1770, 1650, 1240, 1200,  
 1090, 1010, 970 cm<sup>-1</sup>

15

NMR

$\delta$  (ppm) in CD<sub>3</sub>OD : 1,5 - 2,3 (4H; m)  
 3,90 (2H; t; J=6Hz)  
 7,50; 8,08 (4H; AB<sub>q</sub>; J<sub>AB</sub>=15Hz)  
 8,33 (1H; s)

20

(3) Eine Lösung von 2,05 g 3-(N-Formyl-N-hydroxyl-  
 amino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz in einer  
 Mischung von 20 ml 1 n Natronlauge und 10 ml Aceton  
 wurde tropfenweise mit einer Lösung von 1,56 g n-Butyryl-  
 25 chlorid in 7 ml Aceton bei 0-5°C unter Rühren versetzt.  
 Nach 30 Minuten Weiterführen bei der gleichen Temperatur  
 wurde die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck  
 eingeeengt unter Bildung eines relativ kompakten (formy) Rück-  
 standes. Dieser wurde mit 50 ml Äthanol versetzt unter  
 30 Bildung unlöslicher Materialien, die abfiltriert wurden.  
 Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt  
 unter Gewinnung eines Rückstandes, der mit 30 ml Aceton  
 "pulverisiert" wurde unter Erzielung von 980 mg pulver-  
 förmigem 3-(N-Formyl-N-n-butyryloxyamino)-propylphosphon-  
 35 säure-mononatriumsalz.

709886/0720

2733658

- 194 -

IR (Nujol)

$\nu_{\max}$  : 3600-2200, 1795, 1690, 1160, 1070,  
910, 895  $\text{cm}^{-1}$

5

NMR

$\delta$ (ppm) in $\text{D}_2\text{O}$ : 1,00	(3H; t; J=7Hz)
1,4 - 2,1	(6H; m)
2,58	(2H; t; J=7Hz)
3,76	(2H; t; J=6Hz)
8,20	(1H; s)

10

Beispiel für Veresterungen

(1) Diazomethan in Äthyläther wurde zu einer Lösung von 600 mg 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure in 20 ml Methanol unter Eis-Kühlung zugetropft, bis die gelbe Farbe des Diazomethans in der Reaktionsmischung nicht mehr verschwand. Das Lösungsmittel wurde aus der Lösung unter vermindertem Druck abdestilliert. Der erhaltene Rückstand wurde einer Säulenchromatographie an Silicagel mit einer Mischung von 19 Volumenteilen Chloroform und 1 Volumenteil Methanol als Elutionsmittel unterworfen. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines restlichen Öls (350 mg). Diese Reinigungsoperation wurde nochmals wiederholt unter Gewinnung von 260 mg Dimethyl-3-(N-acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonat

30

IR-Absorptionsspektrum (Flüssigkeitsfilm) :

$\nu_{\max}$  = 2600 ~ 3600, 1640, 1230, 1030  $\text{cm}^{-1}$

NMR-Absorptionsspektrum ( $\text{CDCl}_3$ ) : $\delta$  (ppm)

35

1,6 ~ 2,2	(4H; m)
2,13	(3H; s)
3,66	(1H; t; J=6Hz)

709886/0720

2733658

- 195 -

3,70 (6H; d; J=10Hz)  
9,65 (1H; breit s)

(2) Eine Lösung von 2,05 g 3-(N-Formyl-N-hydroxyl-  
5 amino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz in einer  
Mischung von 10 ml Wasser und 50 ml Methanol wurde  
tropfenweise mit einer Lösung von Diazomethan in Äthyl-  
äther unter Eis-Kühlung und Rühren versetzt, bis die  
10 obige Phosphonsäure nicht mehr durch Dünnschichtchroma-  
tographie an Silicagel nachweisbar war. Nach Beendigung  
der Reaktion wurde die Reaktionsmischung unter vermin-  
dertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Formylrück-  
standes. Dieser wurde mit 50 ml Äthanol versetzt unter  
Bildung unlöslicher Materialien, die abfiltriert wurden.  
15 Die äthanolische Lösung wurde unter vermindertem Druck  
eingeeengt unter Gewinnung eines Rückstandes, der mit  
Aceton "pulverisiert" wurde unter Erzielung von 1,47 g  
eines rohen Pulvers, das in 10 ml Methanol gelöst wurde.  
20 Zu der Lösung wurden 40 ml Isopropylalkohol hinzuge-  
geben unter Bildung von Ausscheidungen. Die Mischung  
wurde 6 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt und  
die Ausscheidungen dann abfiltriert und zweimal mit  
5 ml Isopropylalkohol gewaschen unter Gewinnung von  
470 mg pulverförmigem Methyl-3(N-formyl-N-hydroxylamino)-  
25 propylphosphonat-mononatriumsalz. 330 mg dieser Ver-  
bindung wurden auch aus dem Filtrat und den Waschflüs-  
sigkeiten durch Einengen auf(ein Volumen) 10 ml gewonnen.

IR (Nujol)

30  $\nu_{\max}$  : 3600-2200, 1660, 1230, 1190, 1040,  
880  $\text{cm}^{-1}$

NMR

35  $\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$  : 1,2 - 2,2 (4H; m)  
3,58 (3H; d; J=10Hz)  
3,75 (2H; t; J=6Hz)

709886/0720



2733658

- 196 -

7,97	(s)	} 1H
8,30	(s)	

(3) 170 mg Dimethyl-3-(N-formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonat wurden durch Umsetzung von 200 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure mit Diazomethan im wesentlichen in gleicher Weise wie in Beispiel 1 erhalten.

NMR

$\delta$ ppm in $\text{CDCl}_3$	2,17	(2H; d; d; J=6 und 18 Hz)
	2,20	(3H; s)
	3,81	(6H; d; J=11Hz)
	3,6-3,9	(2H; m)
	4,35	(1H; m)

709886/0720

Bildung von C-S-Bindungen

5

(1) Eine Mischung von 232 mg 3-[N-(2-Chlor-acetyl)-N-hydroxylamino]-propylphosphonsäure, 2 ml Wasser, 176 mg D,L-Cystein-hydrochlorid wurde mit 1 n Natronlauge auf pH 8 eingestellt und 5 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 1 n Salzsäure auf pH 3 gebracht und mit 5 ml Äthanol versetzt. Diese Mischung wurde über Nacht in einem Kühlschrank (4°C) stehengelassen unter Gewinnung von Kristallen, die abfiltriert, mit Äthanol gewaschen und dann getrocknet wurden unter Gewinnung von 240 mg kristalliner 3-[N-{2-Amino-2-carboxyäthylthio)-acetyl}-N-hydroxylamino]-propylphosphonsäure mit einem Fp von 167-169,5°C (Zers.).

20 IR (Nujol)

$\gamma_{\max}$  : 3600-2000, 1635, 1600, 1580, 1220,  
1170, 1030, 960  $\text{cm}^{-1}$

NMR

25  $\delta$  (ppm) in  $\text{D}_2\text{O}$  : 1,4 - 2,1 (4H; m)  
3,1 - 3,3 (2H; m)  
3,64 (4H; breit s)  
4,02 (1H; t; J=6Hz)

Fermentationsbeispiel

30

(1) 100 ml Kulturmedium mit 2 % Stärke, 1 % Baumwollsaamenmehl und 1 % trockener Hefe wurden jeweils in fünf 500 ml Sakaguchi-Flaschen gegossen und 20 Minuten lang bei 120°C sterilisiert. Eine Öse voll Schrägkultur von Streptomyces rubellomurinus FERM-Empfangs-Nr.3563 (ATCC Nr. 31215) wurde jeweils zur Impfung der Medien benutzt, die 2 Tage lang bei 30°C kultiviert wurden.

35

2733658

- 198 -

Die resultierende Kultur wurde durch Impfung auf ein Medium (20 l) mit 5 % löslicher Stärke, 0,5 % Baumwoll-samenmehl, 2,5 % Glutemehl, 0,5 % trockener Hefe, 1 %  $\text{MgSO}_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ , 1 %  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  und 0,7 %  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  in einem 30l Rüttelfermenter übertragen, der zuvor 20 Minuten lang bei  $120^\circ\text{C}$  sterilisiert worden war und dort 3 Tage lang bei  $30^\circ\text{C}$  kultiviert.

Nach Beendigung der Kultur wurden 400 g Diatomeen-erde zur Kulturbrühe zugesetzt und die Mischung filtriert. Das Filtrat (20 l) wurde unter vermindertem Druck auf ein Volumen von 1 l eingeeengt. Zu diesem Konzentrat wurden 4 l Methanol zugesetzt und die Mischung unter Bildung von Ausscheidungen gerührt, die durch Filtration entfernt wurden. Das Filtrat wurde auf ein Volumen von 1 l eingeeengt und dann durch eine Aktivkohlesäule geschickt. Die durchlaufende Lösung wurde mit einem Kationenaustauscherharz, Duolite<sup>®</sup> C-20 (der Diamond Shamrock Chemical Co.;  $\text{H}^+$  Typ; 500 ml), auf pH 2,0 eingestellt und durch eine Säule von Duolite<sup>®</sup> A6 (der Diamond Shamrock Chemical Co.;  $\text{OH}^-$  Typ; 500 ml) geschickt. Nachfolgend wurde mit 1500 ml 0,1 n Natronlauge eluiert. Das Eluat wurde mit Duolite C-20 ( $\text{H}^+$  Typ) auf pH 2,0 eingestellt und dann durch eine Aktivkohlesäule geleitet. Die gewünschte Verbindung wurde mit 1 l 70 %igem wässrigen Aceton eluiert. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der so erhaltene Rückstand wurde mit 6 n Natronlauge auf pH 6,5 eingestellt und einer Säulenchromatographie an Cellulose (300 ml) mit 80 %igem wässrigen Propanol als Elutionsmittel unterworfen. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck getrocknet unter Erzielung von 600 mg eines weißen Pulvers. Dieses wurde in einer kleinen Menge Methanol unter Erwärmen gelöst und dann mit einem kleinen Volumen

709886/0720

- 199 -

Aceton versetzt. Die Mischung wurde über Nacht bei 4°C stehengelassen unter Gewinnung von Kristallen, die abfiltriert und getrocknet wurden unter Erzielung von 300 mg Mononatriumsalz von FR-900098 in Form von farblosen Kristallen.

(2) Ein wässriges Medium mit 2 % Kartoffelstärke, 1 % Glutenmehl, 1 % trockener Hefe und 1 % Maisquellwasser wurde mit 6 n Natronlauge auf pH 7,0 eingestellt. Sodann wurden je 100 ml des Mediums in sechs 500 ml Erlenmeyer-Kolben gegossen und 20 Minuten lang bei 120°C sterilisiert. Jedes Medium wurde mit einer Öse voll Schrägkultur von Streptomyces lavendulae ATCC 31279 geimpft und die Mikroorganismen drei Tage lang bei 30°C auf einem Drehschüttler gezüchtet.

Auf der anderen Seite wurden 20 l eines wässrigen Mediums mit 3 % Methyloleat, 1 % Baumwollsaamenmehl, 1 % Weizenkeimen, 0,5 % trockener Hefe, 0,5 % Maisquellwasser, 1 % Kaliumbiphosphat, 1 % sek.-Natriumphosphat in einen 30l Hüttelfermenter gegossen und 30 Minuten lang bei 120°C sterilisiert. Zu dem Medium wurde das Gesamtvolumen der wie oben erhaltenen Kulturbrühe zugesetzt, wonach die Mikroorganismen 3 Tage lang bei 30°C gezüchtet wurden. Während der Kulturperiode erfolgte die Fermentation durch Rühren der Brühe mit einem Rührflügel mit 250 Upm und Hindurchleiten von 20 l/Brühe/min steriler Luft durch die Brühe und Aufrechterhaltung des internen Drucks im Fermenter bei 0,5 kg/cm<sup>2</sup>.

30

Nach Beendigung der Kultur wurde die Kulturbrühe unter Zuhilfenahme von 2 kg Diatomeenerde filtriert. Das Filtrat (15 l) wurde mit 1 n Salzsäure auf pH 2,0 eingestellt und durch eine Aktivkohlesäule (5 l) geschickt. Nach Waschen der Säule mit Wasser wurde mit 4 l 70 %igem wässrigen Aceton eluiert. Das Eluat wurde

35

709886/0720

2733658

- 200 -

auf ein Volumen von 1 l eingengt, mit 6 n Salzsäure auf pH 2 gebracht und dann durch eine Säule mit einem Anionenaustauscherharz Duolite<sup>®</sup> A-6 (OH<sup>-</sup>-Typ; Diamond Shamrock Chemical Co.; 500 ml) geschickt. Nach Waschen der Säule mit Wasser erfolgte die Elution mit 1,5 l 0,1 n Natronlauge. Das Eluat wurde durch eine Kationenaustauscherharzsäule Duolite<sup>®</sup> C-20 (H<sup>+</sup> Typ; der Diamond Shamrock Chemical Co.) geschickt. Nach Waschen der Säule mit Wasser wurde mit 500 ml 60 %igem wässrigen Aceton eluiert.

Das Eluat wurde unter vermindertem Druck eingengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der einer Säulenchromatographie an 300 ml Cellulose mit 80 %igem wässrigen Acetonitril als Entwicklungsmittel unterworfen wurde. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingengt unter Gewinnung eines öligen Rückstandes, der mit 1 n Kalilauge auf pH 7,0 eingestellt und einer Säulenchromatographie an Cellulose (300 ml; Entwicklungsmittel: 60 %iger wässriger Propanol) unterworfen wurde. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der in 2 ml Äthanol gelöst wurde. Zu der Lösung wurden 20 ml Aceton und 200 ml Diäthyläther hinzugegeben unter Bildung von Ausscheidungen, die abfiltriert und getrocknet wurden unter Gewinnung von 150 mg eines rohen Pulvers. Dieses Pulver wurde in 150 ml Wasser gelöst und die Lösung auf pH 7 eingestellt und durch eine Aktivkohlesäule (100 ml) geschickt. Die hindurchgehende Lösung wurde unter vermindertem Druck eingengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der einer Säulenchromatographie an 200 ml Cellulose mit 65 %igem wässrigen Propanol als Entwicklungsmittel unterworfen wurde. Die die gewünschte Verbindung enthaltenden Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingengt unter Erzielung eines öligen Rückstandes, der in 1 ml Methanol gelöst wurde. Die Lösung wurde auf 50°C

709886/0720

2733658

- 201 -

erwärmt und mit 10 ml Aceton versetzt. Die Mischung wurde über Nacht bei 4°C stehengelassen unter Gewinnung von Kristallen, die abfiltriert und getrocknet wurden unter Gewinnung von 5 mg Monokaliumsalz von FR-31705 in Form von Nadeln.

(3) Je 100 ml eines wässrigen Mediums mit 1 % Kartoffelstärke, 1 % Glycerin, 1 % Baumwollsaamenmehl und 1 % trockener Hefe wurden in zehn 500 ml Erlenmeyer-Kolben gegossen und 20 Minuten lang bei 120°C sterilisiert. Dieses Medium wurde jeweils mit einer Öse voll Schrägkultur von Streptomyces lavendulae ATCC 31279 geimpft und der Mikroorganismus 3 Tage lang bei 30°C auf einem Rotationsschüttler gezüchtet.

Auf der anderen Seite wurden 80 l eines wässrigen Mediums mit 3 % Methyloleat, 1 % Baumwollsaamenmehl, 1 % Weizenkeimen, 0,5 % Maisquellwasser, 0,5 % trockener Hefe, 1 % Kaliumbiphosphat und 1 % sek.-Natriumphosphat in einen 100 l Rüttelfermenter gegossen und 30 Minuten lang bei 120°C sterilisiert. Das Gesamtvolumen der wie oben erhaltenen Kulturbrühe diente als Impfung für das Medium und der Mikroorganismus wurde 72 Stunden lang bei 30°C gezüchtet. Während der Kulturperiode erfolgte die Fermentation durch Rühren der Brühe mit einem Rührflügel mit 130 Upm und unter Hindurchleiten von 80 l/Brühe/min steriler Luft durch die Brühe und Aufrechterhaltung des internen Drucks im Fermenter bei 1 kg/cm<sup>2</sup>.

Nach Beendigung der Kultur wurde die Kulturbrühe unter Zuhilfenahme von 5 kg Diatomeenerde filtriert, das Filtrat (70 l) mit 6 n HCl auf pH 2 eingestellt und dann mit 20 l Aktivkohle behandelt. Die Elution erfolgte mit 20 %igem wässrigen Aceton. Vom Eluat wurde Aceton unter vermindertem Druck abgetrennt und die resultierende wässrige Lösung mit einem Kationenaustauscherharz, Duolite®

709886/0720

2733658

- 202 -

C-20 ( $H^+$  Typ), auf pH 2 eingestellt und dann durch eine Anionenaustauscherharzsäule (Duolite<sup>®</sup> A-6;  $OH^-$  Typ) geschickt. Die Elution erfolgte mit 0,2 n wässrigem Ammoniak. Das Eluat wurde auf pH 6 eingestellt und unter Gewinnung von 100 g rohem Pulver gefriergetrocknet, das in 3 l Wasser gelöst wurde. Die Lösung wurde mit 6 n Salzsäure auf pH 2 eingestellt und mit 6 l Aktivkohle behandelt. Die Elution erfolgte mit 0,03 n wässrigem Ammoniak. Das die gewünschte Verbindung enthaltende Eluat wurde unter vermindertem Druck auf ein Volumen 1 l eingeeengt. Das Konzentrat wurde auf pH 2 eingestellt und weiter unter vermindertem Druck eingeeengt und dann einer Säulenchromatographie an 1 l Cellulose unterworfen. Die Säule wurde mit 1 l Aceton gewaschen. Danach erfolgte die Elution mit 97 %igem wässrigem Aceton unter Gewinnung eines Eluats mit FR-31705 sowie gleichfalls mit 95 %igem wässrigem Aceton unter Gewinnung eines Eluats mit FR-900136. Das FR-900136 enthaltende Eluat wurde mit 1 n Natronlauge neutralisiert und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Erzielung eines Rückstandes, der mit einer Mischung von Aceton und Diäthyläther "pulverisiert" wurde unter Gewinnung von 50 mg Mononatriumsalz von FR-900136 in Pulverform.

(4) Zehn 500 ml Erlenmeyer-Kolben mit je 100 ml eines wässrigen Mediums mit 1 % Kartoffelstärke, 1 % Glycerin, 1 % Baumwollsamennmehl und 1 % trockener Hefe wurden 20 Minuten lang bei 120°C sterilisiert. Jeder Kolben wurde mit einer Öse voll Schrägkultur von Streptomyces rubellomurinus Unterform indigoferus ATCC 31304 geimpft, wonach der Organismus 3 Tage lang bei 30°C auf einem Rotationsschüttler gezüchtet wurde.

Auf der anderen Seite wurden 70 l eines wässrigen Mediums mit 2 % löslicher Stärke, 0,25 % Maisquellwasser, 0,25 % trockener Hefe, 0,5 % Baumwollsamennmehl, 0,5 %

709886/0720

Weizenkeimen, 0,5 %  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ; 0,5 %  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  und 0,000125 %  $\text{CoCl}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  in einen 100l Rüttelfermenter gegossen und 30 Minuten lang bei  $120^\circ\text{C}$  sterilisiert. Zu dem Medium wurde das Gesamtvolumen der wie oben erhaltenen Kulturbrühe hinzugegeben und der Mikroorganismus dann 3 Tage lang bei  $30^\circ\text{C}$  gezüchtet. Während der Kulturperiode erfolgte die Fermentation unter Rühren der Brühe mit einem Flügelrührer mit 300 Upm und Hindurchleiten von 70 l/Brühe/min steriler Luft durch die Brühe und Aufrechterhaltung eines internen Drucks im Fermenter von  $0,5 \text{ kg/cm}^2$ .

Nach Beendigung der Kultur wurde die Kulturbrühe mit 6 n Salzsäure auf pH 2,8 eingestellt unter Bildung von Ausscheidungen, die abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde durch eine Aktivkohlesäule (10 l) geschickt und die Elution dann mit 20 l 70 %igem wässrigen Aceton vorgenommen. Das Eluat wurde unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines Rückstandes, der zur Erzielung einer wässrigen Lösung (15 l) mit Wasser versetzt wurde. Die wässrige Lösung wurde durch eine Säule mit 8 l DEAE-Sephadex<sup>®</sup> ( $\text{H}^+$  Typ; Harz der Pharmacia A.B.) geschickt, der zuvor mit 1/100 M Phosphatpufferlösung (pH 6,0) behandelt worden war. Danach wurde mit 0,3 M wässriger Natriumchloridlösung (10 l) eluiert, das Eluat mit 6 n Salzsäure auf pH 3,3 eingestellt und dann durch eine Aktivkohlesäule (2 l) geschickt. Zu der hindurchgeleiteten Lösung wurde Wasser hinzugegeben, so daß das Gesamtvolumen 30 l erreichte. Die resultierende wässrige Lösung wurde mit 6 n Salzsäure auf pH 2,8 eingestellt und dann durch eine Aktivkohlesäule (7 l) geschickt. Diese wurde mit 70 %igem wässrigen Aceton eluiert. Die aktiven Fraktionen wurden gesammelt, mit 6 n Natronlauge auf pH 6,0 eingestellt und unter vermindertem Druck auf ein Volumen von 100 ml eingeeengt. Das Konzentrat wurde einer Säulenchromatographie an 1 l Cellulose unterworfen. Die



- 204 -

Säule wurde mit 2 l 75 %igem wässrigen Propanol entwickelt unter Gewinnung einer Fraktion (A) und nachfolgend mit 2 l 70 %igem wässrigen Propanol unter Gewinnung einer Fraktion (B).

5

Die Fraktion (A) wurde unter vermindertem Druck auf ein Volumen von 40 ml eingeeengt und das resultierende Konzentrat durch eine Säule von Sephadex<sup>®</sup> G-15 (1 l; Harz der Pharmacia A.B.) geschickt und dann einer Säulenchromatographie an Cellulose unterworfen. Die Säule wurde mit 80 %igem wässrigen Propanol entwickelt. Die aktiven Fraktionen wurden gesammelt und unter vermindertem Druck eingeeengt unter Gewinnung eines Rückstandes, der unter Erzielung von 300 mg Mononatriumsalz von FR-900098 als weißes Pulver gefriergetrocknet wurde.

15

Die wie oben erhaltene Fraktion (B) wurde unter vermindertem Druck auf ein Volumen von 60 ml eingeeengt und das resultierende Konzentrat durch eine Säule mit 1 l Sephadex<sup>®</sup> G-15 geschickt und dann einer Säulenchromatographie an Cellulose unterworfen. Die Säule wurde mit 75 %igem wässrigen Propanol entwickelt. Die aktiven Fraktionen wurden gesammelt und zur Trockne eingedampft unter Gewinnung von 600 mg Mononatriumsalz von FR-33289 als weißes Pulver.

20

25

#### Beispiele für antimikrobielle Mittel

##### (1) Präparate für Injektionen

(1) Die erforderlichen Mengen sterilen Antibiotiums , 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz, wurden in Fläschchen oder Ampullen verteilt, die dann 500 mg Wirkstoff enthielten. Die Fläschchen wurden zum Ausschluß von Bakterien hermetisch abgeschlossen. Für Injektionen wurden jeweils 2 ml steriles destilliertes Wasser zu den Fläschchen hinzugegeben und der Inhalt verabreicht.

30

35

709886/0720

2733658

- 205 -

Im wesentlichen in gleicher Weise wie vorstehend unter (1) beschrieben wurde, wurden weitere injizierbare Präparate der Antibiotica, wie nachfolgend beschrieben, hergestellt:

5 (2) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-monoammoniumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektion verwendet.

10 (3) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-trans-1-propenylphosphonsäure-monokaliumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektion verwendet.

15 (4) 500 mg 3-(N-Acetyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure-mononatriumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektion verwendet.

20 (5) 250 mg 3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-2-hydroxypropylphosphonsäure-monokaliumsalz wurden als Wirkstoff für die Injektion verwendet.

(ii) Herstellung von Tabletten

(1) Eine geeignete Tablettenrezeptur wird durch die folgende Mischung gebildet:

25	3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz	200 mg
	Mannit	400 mg
	Stärke	50 mg
	Magnesiumstearat	10 mg

30 (iii) Herstellung von Kapseln

	3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-monokaliumsalz	300 mg
35	Magnesiumstearat	15 mg

Die vorstehenden Bestandteile wurden vermischt und

709886/0720

2733658

- 206 -

dann in eine harte Gelatinekapsel in herkömmlicher Weise eingebracht.

(iv) Herstellung einer öligen Suspension

3-(N-Formyl-N-hydroxylamino)-propylphosphonsäure-mononatriumsalz	200 mg
Lanette-Wachs SX <sup>®</sup>	50 mg
weiches Paraffin	100 mg
Brilliant-blau FCF	25 mg

Die obigen Bestandteile wurden mit flüssigem Paraffin für eine Gesamtmenge von 3 g vermischt unter Erzielung eines Infusionspräparates.

709886/0720